

晚期肝癌治疗中创新药的竞争格局分析

——创新药疾病透视系列行业研究第三期

证券分析师：朱国广

执业证书编号：S0600520070004

联系邮箱：zhugg@dwzq.com.cn

二零二二年六月六日



■ 1、中国及全球肝癌流行病学统计

■ 2、中国及美国肝癌标准疗法对比

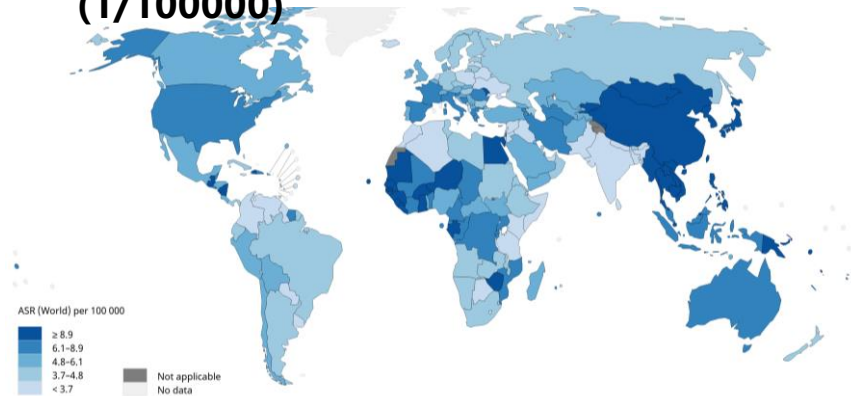
■ 3、中国肝癌创新药研发现状及竞争格局

■ 4、中国肝癌创新药市场机会

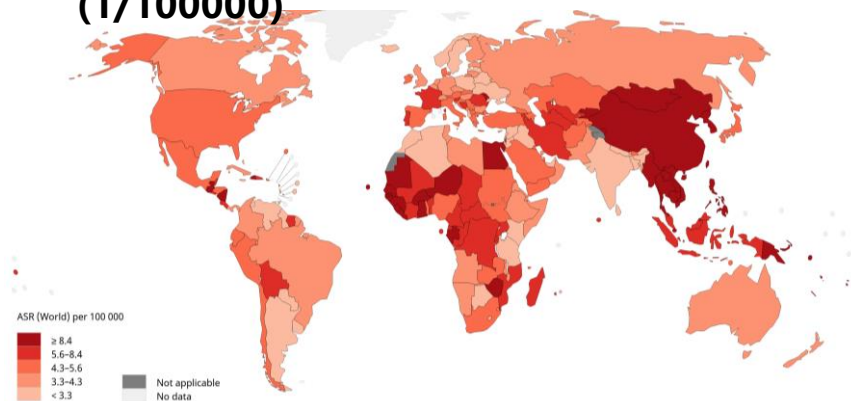
■ 5、风险提示

1、中国及全球肝癌流行病学统计

2020年全球肝癌年龄标化发病率 (1/100000)

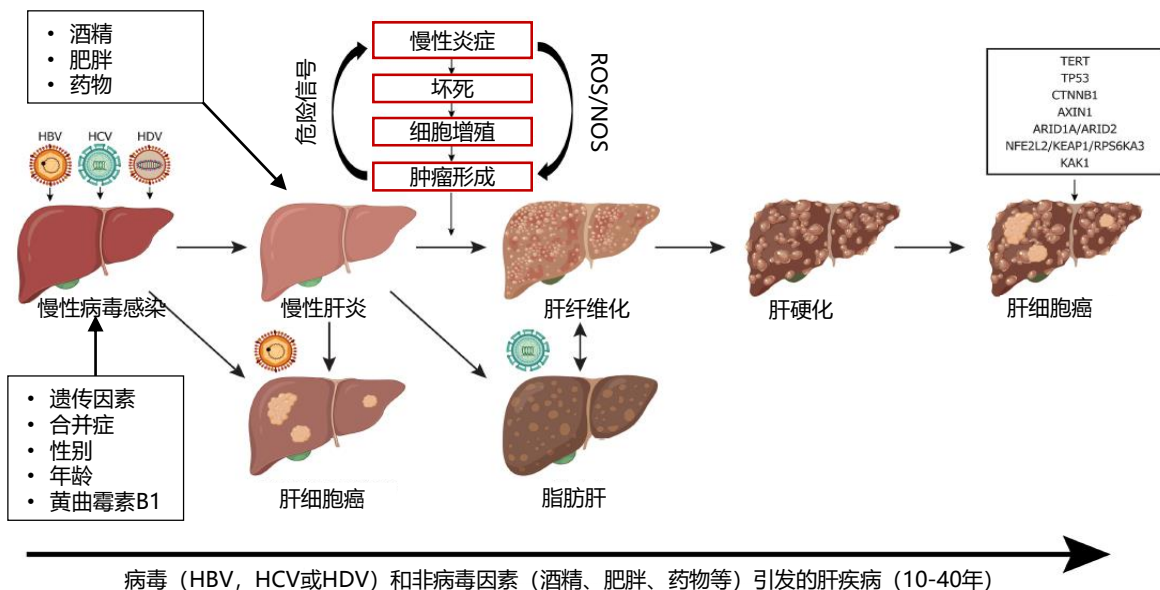


2020年全球肝癌年龄标化死亡率 (1/100000)

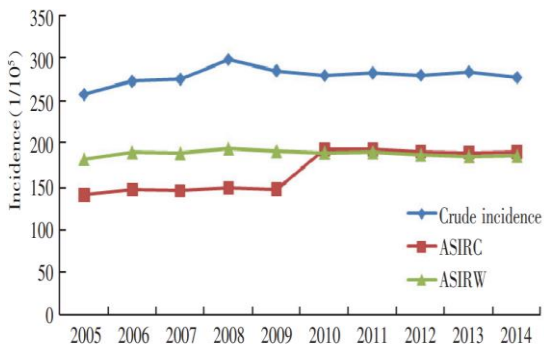


- **全球肝癌发病人数及死亡人数仍呈增长趋势：**全球范围内，原发性肝癌是最常见的癌症之一。根据GLOBOCAN最新统计数据显示，2020年全球新发肝癌病例约**90.6万人**，位居全球癌症**新发病例数第6位**；死亡病例约**83.0万人**，位居全球**死亡病例数第3位**。其中男性肝癌新发病例数和死亡病例数（63万，58万）均高于女性（27万，25万）。《JAMA》对全球肝癌发病率和死亡率的研究发现，虽然1990年至2015年全球肝癌年龄标准化发病率和死亡率整体呈下降趋势，但由于人口老龄化和多种诱发因素（肝炎病毒，肥胖，酒精等），肝癌病例在未来几十年还可能继续增加。
- **中国是世界上肝癌发病率和死亡率最高的国家之一，远高于全球平均水平。**我国是肝癌大国，**中国每年新发病例数和死亡病例数均占全球45%以上**。根据GLOBOCAN最新统计数据显示，2020年中国新发肝癌病例数约41.0万，居我国恶性肿瘤第5位；死亡病例数约39.1万，居我国恶性肿瘤第2位。《柳叶刀》针对中国肝癌负担的研究发现，中国肝癌年龄标准化死亡率从1990年的20/10万增长到2017年的30/10万，2017年所有省份肝癌的伤残调整生命年（DALYs）负担都远超预期。中国肝癌长期生存率差的主要原因有两个：第一，**肝癌早期诊断率低**，中国肝癌早筛策略专家共识显示，70%-80%患者在诊断时已属于中晚期；第二，即使早期诊断后实施肝切除术和肝移植等根治性手段，**肝癌切除术后5年复发转移率仍高达50%~70%**，难以提高长期生存。
- **美国肝癌年龄标化发病率自1975年至2018年持续增高，近年趋于稳定。**《CA》2022年针对美国的癌症统计发现，自1975年以来肝癌死亡率在所有癌症中上升最快，但最近五年趋于稳定。根据美国疾病防控中心的报告，从2000年到2016年，美国25岁及以上人群的肝癌死亡率上升了43%。GLOBOCAN统计数据显示，2020年美国新发肝癌患者数4.2万例，发病人数位居美国恶性肿瘤第14位；死亡病例数为3.1万例，死亡人数排美国恶性肿瘤第6位。
- **肝癌预后极差，发病率与死亡率之比达到 1：0.9。**在欧洲、北美国家和地区肝癌**5年生存率均低于20%**，而在**我国5年生存率仅为12.1%**。**在我国，肝癌的主要病因是乙型肝炎（占80%-90%），**而在国外主要是丙型肝炎。与欧美国家相比，我国肝癌在发病原因、流行病学特征、分子生物学行为、临床表现和分期上都具有高度异质性，这导致同种药物的治疗效果在我国和国外可能有所差异。
- **原发性肝癌的病理类型主要是肝细胞癌（HCC），占 85%~90%，**还有少数为肝内胆管癌（ICC）和HCC-ICC 混合型等。三者在发病机制、分子特征、病理组织学形态、治疗方法以及预后等方面差异较大，CSCO和NCCN指南所讲的“肝癌”特指 HCC。

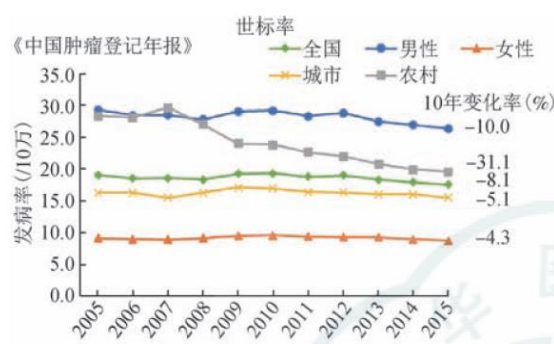
慢性病毒性肝炎感染进展至肝细胞癌过程



2005-2014年中国肝癌发病率变化趋势



2005-2015年中国肝癌发病率城市/农村变化趋势

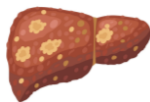


- 乙型肝炎病毒 (HBV) 和丙型肝炎病毒 (HCV) 感染是我国肝癌的常见危险因素，特别是慢性HBV感染，我国约90%的肝细胞癌患者中有HBV感染病史。肝炎病毒感染导致慢性肝炎，肝细胞表型发生变化逐步发展为肝硬化，此过程大概经历10-30年的时间，最后可能再发展至肝癌（患者也可能由慢性病毒感染直接发展至肝细胞癌）。
- 我国肝癌患者基数保持相对高的水平，肝癌疾病负担仍然严峻：
 - ✓ 我国新发乙肝患者数仍然较大，十年后发病率可能会有下降趋势：2002年我国将乙肝疫苗正式纳入免疫规划，并予以新生儿免费接种，在2030-2040年前后对乙肝的发病率会产生比较大的影响。但总的来说，我国乙肝患者人口基数庞大，从2013年到2016年乙肝新发人数都相对稳定在95万左右，2017年又开始出现增长趋势，近两年来，乙肝新发人数增幅有微小变化，但基本均维持在100万以上。The Lancet Gastroenterology & Hepatology一项对全球乙肝病毒感染的流行病学，治疗和预防的模型研究估计，2016年全球慢性HBV感染者约2.92亿人，我国慢性HBV感染者约8600万例（其中慢性乙肝患者约3232万例，HBV和HBsAg携带者约5368万例）。
 - ✓ 直接作用抗病毒药物 (DAA) 的广泛应用降低了肝癌的风险：研究发现在直接抗病毒药物治疗后，具有持续病毒学应答(SVR)的慢性丙型肝炎患者的肝癌发病率会显著降低。
 - ✓ 但是，病毒性肝炎外的其它诱发因素成为日益常见的危险因素，我国肝癌的疾病负担仍然会继续加重：人口老龄化与肝癌的发展显著相关，中国社会人口老龄化将进一步加剧肝癌的患病率。此外，非酒精性脂肪肝、肥胖、糖尿病等代谢疾病也会推动肝癌的发展。
- 值得注意的是，长期趋势数据显示肝癌的发病率和死亡率城乡差异明显，农村肝癌的疾病负担显著高于城市：由于生活方式、社会经济条件、环境因素以及癌症筛查和治疗的医疗服务水平有限，农村地区是我国肝癌防控的重点地区。

2、中国及美国肝癌标准疗法对比



肝癌



临床生化指标	1分	2分	3分
肝性脑病	无	1~2	3~4
腹水	无	轻度	中、重度
总胆红素(μmol/L)	< 34	34~51	> 51
白蛋白(g/L)	> 35	28~35	< 28
凝血酶原时间延长(秒)	< 4	4~6	> 6
肝功能Child-Pugh评分: A级为5~6分; B级为7~9分; C级为10~15分			

文字格式备注

* 指南更新的非创新药治疗方案

**2020版CSCO指南中已有创新药治疗方案

***2022版CSCO指南中更新的创新治疗方案和注释

抗病毒
治疗HBV&HCV
相关肝癌抗
病毒治疗

• HBV相关肝癌抗病毒治疗

✓ 【I级】恩替卡韦(1A); 富马酸替诺福韦(1A); 丙酚替诺福韦(1A); 艾米替诺福韦(1A)

✓ 【II级】干扰素(2A)

• HCV相关肝癌抗病毒治疗

✓ 【I级】直接抗病毒药物(1A); 聚乙二醇干扰素α联合利巴韦林(1B)

手术
治疗

肝切除术

• 适应证: 肝脏储备功能良好的I期和IIa期肝癌患者; IIb/IIIa/IIIb期经评估可手术患者; 降期后二次手术切除

• 必要条件: Child-Pugh A级、ICG R-15<20%~30%、余肝体积须占标准肝体积的40%以上(硬化患者)或30%以上(无肝硬化患者)

• 术后辅助治疗

✓ 【I级】TACE(2A类)

✓ 【II级】α-干扰素(2A); CIK细胞(2A); 现代中药制剂(1B)

✓ 【III级】胸腺肽α1(3); 单药或联合化疗(3); 索拉非尼(2B)

局部
治疗

肝移植术

• 适应证: 无大血管侵犯、淋巴结转移及肝外转移

• 肝移植术后辅助治疗: mTOR抑制剂(西罗莫司)(2A)

局部消融
治疗

• 适应证: I期, 单个肿瘤直径≤5cm, 或肿瘤结节≤3个、最大肿瘤直径≤3cm, 无血管、胆管和邻近器官侵犯以及远处转移, 肝功能Child-Pugh A级或B级

• 免疫治疗药物(CTLA-4单抗, PD-1/PD-L1单抗)联合局部消融治疗尝试用于肝癌的治疗

肝动脉介
入治疗

• 肝动脉栓塞治疗(TACE)可用于肝癌治疗的各个时期, 其中IIb期TACE治疗为I级推荐(2A), 其它时期主要是II级推荐; IIb期可联合索拉非尼作为II级推荐(2A)

• 肝动脉灌注治疗(HAIC)在Ib-IIb期作为II级推荐用于单个肿瘤最大径>7cm且拒绝/不适合外科切除患者(2B), III期可与系统治疗联合(2A)或用于拒绝/不适合系统治疗患者(2B); IV期用于无法/拒绝肝移植治疗患者(2A)

放射治疗

• 适应证: 小肝癌不宜手术或不愿意手术患者(2B); TACE术后碘油沉积不佳, 肝脏肿块>5cm的病灶, 可以联合局部放疗(2A); 可切除/不可切除门脉癌栓数千/术后/姑息放疗(1B); 手术联合放疗: 肝移植前桥接治疗(2B), 窄切缘或MVI术后辅助放疗(2A), 放疗降期后手术(2B); 肝外转移姑息放疗; 质子外照射与内放疗: 质子数放射疗法用于术后复发或残留肝癌病灶(2B), 内放射治疗降低局部复发率, 包括⁹⁰Y微球疗法、¹³¹I单抗、¹²⁵I粒子放射性核素
免疫治疗

• 适应证: I~II期, 且不适合/拒绝外科切除、肝移植与消融治疗的患者联合TACE治疗(1B)或射频消融术后(2B); 肝移植后抗复发治疗(2B)

• ¹³¹I-美妥昔单抗注射液(利卡汀)

一线治疗

• 肝功能 Child-Pugh A级或较好的B级(≤7分)

✓ 【I级】索拉非尼(1A); 奥沙利铂为主的系统化疗(1A); 仑伐替尼(1A); 多纳非尼(1A); 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗即T+A方案(1A); 信迪利单抗联合贝伐珠单抗生物类似物(1A); 阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗(1A); 度伐利尤单抗联合替西木单抗(1A); 阿可拉定(1B)

✓ 【II级】亚砷酸注射液(2A); 具有肝癌适应证的现代中药制剂(2A)

✓ 【III级】仑伐替尼联合帕博利珠单抗或纳武利尤单抗(2B); 奥沙利铂为主的系统化疗联合卡瑞利珠单抗(2B); 索拉非尼联合奥沙利铂为主的系统化疗(2B)

• 肝功能 Child-Pugh B级(>7分)和C级

✓ 【I级】阿可拉定(1B); 具有肝癌适应证的现代中药制剂(2A); 传统中医中药辨证论治; 最佳支持治疗(BSC)和姑息治疗(2A)

二线治疗

• 肝功能 Child-Pugh A级或较好的B级(≤7分)

✓ 【I级】瑞戈非尼(1A); 帕博利珠单抗(1A); 其他PD-1单抗(卡瑞利珠单抗和替雷利珠单抗等)(2A); 阿帕替尼(1A)

✓ 【II级】雷莫芦单抗(限于AFP≥400ng/ml)(1A); 卡博替尼(1A); 既往使用过索拉非尼者, 可考虑卡瑞利珠单抗联合FOLFOX4方案(2A); 既往使用过奥沙利铂为主的方案者, 可考虑卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼(2A); 奥沙利铂为主的系统化疗(既往未曾使用过)(2B); 具有肝癌适应证的现代中药制剂(2A)

✓ 【III级】纳武利尤单抗联合伊匹木单抗(2A); 索拉非尼联合奥沙利铂为主的系统化疗(既往未曾使用过)(2B)

• 肝功能 Child-Pugh B级(>7分)和C级

✓ 具有肝癌适应证的现代中药制剂(2A); 传统中医中药辨证论治; 最佳支持治疗(BSC)和姑息治疗(2A)

关键发现

- 1) 2020版原发性肝癌诊疗指南是近年来国内肝癌诊疗产生较大变革的一次，晚期肝癌一线、二线治疗迎来诸多国际最新方案，包括“T+A”（阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗）方案，免疫检查位点单抗单药及联合治疗方案等，肝癌的免疫治疗横跨二线到一线，并开始进入辅助治疗和新辅助治疗阶段，贯穿肝癌治疗全过程，重塑了晚期肝癌的治疗格局。
 - ✓ 2020版原发性肝癌诊疗指南更新前，索拉非尼，仑伐替尼和奥沙利铂为主的系统化疗一直牢牢占据晚期肝癌一线治疗。国产多靶点多激酶抑制剂类小分子抗肿瘤药多纳非尼凭借ZGDH3中的疗效和安全性结果，打破索拉非尼和仑伐替尼的独占地位，成为晚期肝癌患者一线治疗新的选择。在多纳非尼和索拉非尼头对头的ZGDH3研究中，多纳非尼的中位总生存期显著优于索拉非尼(12.1个月 vs 10.3个月)，在客观缓解率和疾病控制率上有改善趋势，此外，在安全性方面3级以上不良反应发生率明显低于索拉非尼(57.4% vs 67.5%)。
 - ✓ 2020版指南中阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗进入一线治疗，由此开启我国肝癌免疫治疗的新时代。“T+A”联合方案是国内外唯一公认的晚期肝癌一线治疗方案，在IMbrave150研究中，“T+A”组较索拉非尼组显著延长mOS（未达到vs 13.2个月）和mPFS（6.8个月 vs. 4.3个月），且中国亚组的数据比整体人群更出色。
 - ✓ 此外，以卡瑞利珠单抗、纳武利尤单抗和帕博利珠单抗为代表的免疫检查位点单抗也以或单药，或联合TKI，或联合化疗的方式进入2020年版指南的晚期一线和二线治疗
- 2) 2022版原发性肝癌诊疗指南在2020版基础上，多个国产创新药治疗方案相继进入指南，免疫检查位点单抗联合治疗方案成为晚期肝癌一线治疗的重要选择。
 - ✓ 继“T+A”方案进入2020版指南一线治疗后，国产版的“T+A”方案“双达组合”（达伯舒+达攸同）进入2022版临床指南一线治疗，ORIENT32研究显示，“双达组合”相比索拉非尼显著改善mOS（19.2个月 vs 13.4个月，HR=0.66）和mPFS（6.9个月 vs 4.3个月，HR=0.65），客观缓解率ORR显著提升（30% vs 11%）。
 - ✓ 度伐利尤单抗联合替西木单抗（“I+T”方案，PDL1+CTLA4双免疫疗法）的“双免疫疗法”也在纳武利尤单抗联合伊匹木单抗（“O+Y”方案，同样为双免方案，PD1+CTLA4）的双免疫疗法后，直接进入2022年肝癌一线治疗的首选推荐方案，该入选主要基于HIMALAYA临床中“I+T”方案相比索拉非尼在患者总生存期改善方面显示出统计学意义和临床意义（16.4个月 vs 13.8个月），并显著提高ORR（20.1% vs 5.1%）。
 - ✓ “双艾组合”（艾瑞卡+艾坦）由2020年指南中一线治疗备选方案升级为首选治疗方案之一，基于RESCUE临床中的研究结果，“双艾组合”在肝癌治疗的一线 and 二线中均显示出良好的抗肿瘤活性和可控的安全性，2021年ASCO公布的数据显示双艾组合在一线肝癌患者中中位OS长达20.1，二线肝癌中中位OS长达21.8个月，该数据还在持续更新中。值得注意的是，虽然双艾组合的一线治疗还未正式上市获批，但已经获得了一线的一级推荐，可见疗效突出且能够得到权威专家认可的在研疗法，也能够被提前写入指南，并重点推荐。
 - ✓ 相比肝癌一线治疗多个组合入选，肝癌二线治疗变化不大，替雷利珠单抗在2021年获批肝癌二线治疗后成功进入2022版指南的二线首选方案，而相对应的是纳武利尤单抗则从首选方案中被移出。
- 3) 2022版原发性肝癌诊疗指南在2020版的基础上虽然增加多种治疗方案，但是二线及末线治疗以及“肝功能 Child-Pugh B 级(>7 分) 和 C 级”患者的治疗乏善可陈，中医治疗及姑息治疗成为指南中患者最后的救命稻草，末线治疗仍面临着大量的未被满足的需求。



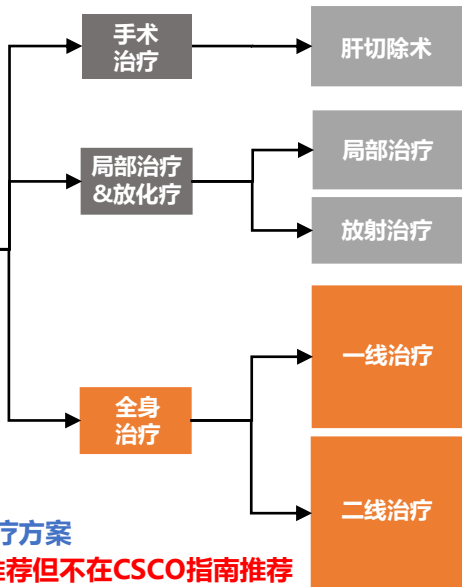
肝癌



文字格式备注

*指南已有的创新药治疗方案

**存在于NCCN指南推荐但不在CSCO指南推荐



• 肝切除术主要用于肝功能良好（Child-Pugh A 级，无门静脉高压），孤立性肿块、无重大血管浸润和将来有足够的肝残留患者和降期后二次手术切除。在有限且可切除的多病灶性疾病和主要血管浸润的患者中根据具体情况进行考虑

• 对于不适合手术根治性治疗的患者，应考虑局部治疗，或作为桥接患者接受其它根治性治疗策略的一部分。主要包括消融（射频、冷冻消融、经酒精注射和微波），动脉介入治疗（单纯经动脉栓塞、经动脉化疗栓塞、用药物洗脱微球栓塞和用钇-90微球进行放射栓塞）

• 治疗方式主要包括：EBRT治疗、放射治疗、SBRT治疗、质子束治疗和姑息性EBRT治疗

✓ 【I级】 **阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗**(仅Child-Pugh A)[1]

✓ 【II级】 **索拉非尼**(Child-Pugh A[1]或B7[2A])； **仑伐替尼**(仅Child-Pugh A)[1]； **度伐利尤单抗**[2A]； **帕博利珠单抗**[2B]

✓ 【III级】 **纳武利尤单抗**(不适合酪氨酸激酶抑制剂或其它血管抗血管生成药物，Child-Pugh A或B)[2B]

✓ 【I级】 **瑞戈非尼**(仅Child-Pugh A)[1]； **卡博替尼**(仅Child-Pugh A)[1]； **雷莫芦单抗**(限于AFP≥400ng/ml且仅Child-Pugh A)[1]； **仑伐替尼**(仅Child-Pugh A)[1]； **索拉非尼**(仅Child-Pugh A或B7)[1]

✓ 【II级】 **纳武利尤单抗联合伊匹木单抗**(仅Child-Pugh A)[2A]； **帕博利珠单抗**(仅Child-Pugh A)[2B]

✓ 【III级】 **纳武利尤单抗**(仅Child-Pugh B)[2B]； **多塔利单抗**(MSI-H/dMMR的肿瘤)[2B]

关键发现：

- 对于肝癌Child-Pugh A级一线治疗，NCCN指南中阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗(T+A方案)是首选治疗方案，而CSCO指南中除T+A方案外，TKI抑制剂单药方案，TKI+PD-1方案以及PD-1+CTLA-4方案均可作为首选治疗方案。
- NCCN指南中多个PD-1单抗单药方案（度伐利尤单抗、帕博利珠单抗和纳武利尤单抗）跻身Child-Pugh A级一线成为备选治疗方案且单药是主流治疗方案；CSCO指南与此不同，CSCO指南的PD-1单抗单药方案主要用于Child-Pugh A级二线治疗，PD-1单药联合TKI或其它靶向治疗是主要治疗方案
- 对于Child-Pugh A级二线治疗，NCCN指南中除瑞戈非尼外，卡博替尼、仑伐替尼和索拉非尼主要用于二线治疗的首选方案，此外雷莫芦单抗也作为首选治疗方案；而CSCO指南中除瑞戈非尼和阿帕替尼外，PD-1单药方案作为首选治疗方案，还未在我国上市的雷莫芦单抗和卡博替尼属于二线治疗的次选方案
- 对于Child-Pugh A级二线治疗，NCCN指南中纳武利尤单抗联合伊匹木单抗和帕博利珠单抗是主要备选方案，而CSCO指南除纳武利尤单抗联合伊匹木单抗外，可根据患者一线治疗方案选择卡瑞利珠单抗+化疗/TKI方案或奥沙利铂±索拉非尼方案
- 对于肝功能 Child-Pugh B 级(>7 分) 和 C 级的肝癌，NCCN指南和CSCO指南均无证据等级较高的治疗方案。NCCN指南主要基于Checkmate040结果，以纳武利尤单抗为基础进行治疗，而CSCO指南则以“阿可拉定”为代表的中药治疗为主

术前/术中/术后辅助治疗

- 目前肝切除术后辅助治疗主要包括基于TACE的介入治疗，通过 α -干扰素和CIK细胞的免疫治疗，化疗和靶向治疗目前仅为III级推荐，缺乏强有力的循证医学证据支持
- 不可切除肝癌的降期治疗目前则主要依靠肝动脉结扎插管、TACE、消融治疗以及外放射治疗等治疗方案

一线治疗

- 目前指南推荐针对Child-Pugh A级或B7患者晚期/不可切除肝癌一线治疗方案，主要是以TKI为主的小分子靶向药物和以PD-1为基础的“免疫+抗血管”，“免疫+TKI”以及“双免疫”的联合方案和化疗方案；针对Child-Pugh B级(>7)或C级则以中药为主
- ✓ 索拉非尼：ORR在2%~3.3%，mPFS为2.8~5.5个月，mOS可达6.5~10.7个月
 - ✓ 仑伐替尼：ORR在21%~24%，mPFS为7.4~9.2个月，mOS可达13.6~15.0个月
 - ✓ 多纳非尼：ORR在4.6%，mPFS为3.7个月，mOS达12.1个月
 - ✓ 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗：ORR在29.7%，mOS可达24个月，死亡风险下降53%
 - ✓ 信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似药：ORR在21%，mPFS为4.6个月，死亡风险下降43%
 - ✓ 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼：ORR在34.3%，mPFS为5.7个月，mOS可达20.1个月
 - ✓ 度伐利尤单抗联合替西木单抗：ORR在20.1%，mPFS为3.8个月，mOS可达16.4个月
 - ✓ 奥沙利铂为主的系统化疗：ORR在8%~9%，mPFS为2.4~2.9个月，mOS可达5.9~6.5个月

二线治疗

- 目前指南推荐针对Child-Pugh A级或B7患者晚期/不可切除肝癌二线治疗方案，主要是PD-1单抗单药，以TKI为主的小分子靶向药物和抗VEGFR单药，以及根据患者一线治疗方案选择以PD-1为基础的联合治疗方案和化疗方案；针对Child-Pugh B级(>7)或C级患者依然以中药为主
- ✓ 瑞戈非尼：ORR为11%，mPFS在3.1个月，mOS达10.6个月
 - ✓ K药：ORR在13.7%~16.4%，mPFS为2.6~4.8个月，mOS可达14.6个月
 - ✓ 卡瑞利珠单抗：ORR为14.7%，mOS可达13.8个月
 - ✓ 替雷利珠单抗：ORR为13.6%，mPFS在2.7个月，mOS达13.5个月
 - ✓ 阿帕替尼：ORR为11%，mPFS在4.5个月，mOS达8.7个月
 - ✓ 雷莫芦单抗(限于AFP \geq 400ng/ml)：ORR为4.6%，mPFS在2.8个月，mOS达8.5个月
 - ✓ 纳武利尤单抗+伊匹木单抗：ORR为32%，mOS达22.2个月
 - ✓ 纳武利尤单抗(Child-Pugh B中)：ORR为12%，mPFS在2.7个月，mOS达7.6个月

三线及以上或Child-Pugh评分7分以上的病情严重患者

目前暂无证据等级较高的推荐



未满足需求

- 肝癌手术切除率偏低和术后复发率高是我国肝癌治疗临床中面临的极大挑战，亟需规范化的围手术期治疗方案
 - 根治性切除是早期和部分进展期肝癌治疗的最重要手段，为肝癌患者提供了长期生存的机会，但目前肝切除术后5年复发率高达50%~70%。术后辅助治疗是防止肿瘤复发的重要手段，但其在肝癌治疗中的价值尚未完全明确，国内外指南对于肝癌的术后辅助治疗推荐也存在较大分歧。尽管目前已有多种辅助治疗的手段被证实可降低肝癌切除后的复发风险和改善预后，但治疗相关的毒副作用仍需关注以评估风险获益比，总的来说尚缺乏高等级临床证据指导，术后辅助治疗长期以来一直是肝癌综合治疗中的薄弱环节。
 - 肝癌手术切除率偏低也是我国目前肝癌治疗中临床亟需解决的难题，我国肝癌初次就诊的患者治疗方案中手术比例不足40%。肝动脉结扎插管、TACE以及外放射治疗等是目前肝癌降期治疗的主要手段，但是对于初始不能手术切除的肝癌患者，经TACE治疗后仅有~5%的患者能转化手术，目前的术前治疗方案仍存在局限性，尚未形成相对统一的标准化流程。
- PD-(L)1为基础的联合疗法显著得改善了晚期/转移性肝癌一线和二线治疗的ORR和mOS，但短效指标ORR仅在30%左右，同时以TKI及PD-(L)1为基础的联合策略耐受性仍是挑战。此外，对于Child-Pugh评分较高和末线肝癌患者，目前仍然缺乏有效的治疗方案，安全高效的创新疗法未来值得期待
 - 对于肝癌一线治疗，索拉非尼、仑伐替尼等靶向药物治疗临床应用多年，但ORR较低，同时不良反应发生率偏高。免疫检查点抑制剂为基础的联合方案显著延长了总生存期，特别是PD-1联合VEGF方案表现出显著优势的ORR、mOS，是肝癌免疫治疗领域里程碑式的成就，但值得注意的是其治疗导致的三级以上不良反应也在45%左右，远高于单药的AE发生率。
 - 对于肝癌二线治疗，TKI、单抗药物和免疫治疗是目前主要推荐的治疗手段，其中TKI、单抗药物和PD-1单抗单药的ORR均在15%以下，mOS也都停留在14个月以下。双免疫方案对于客观缓解率和总体生存期有显著改善，但是同样面对较高风险的AE发生率和因AE中断继续用药的发生率。
 - 对于肝癌末线治疗及Child-Pugh B>7& C级的患者，目前尚缺乏有效的治疗手段。肝功能严重不足患者、PD-(L)1为基础的联合疗法和TKI为主的单药疗法进展后的治疗是肝癌药物研发需要攻克的核心难题，存在大量未满足临床需求。

3、中国肝癌创新药研发现状

一线治疗方案—小分子靶向药物

小分子靶向药	靶点	涉及标的	在中国最快进度	临床试验编号	临床阶段	入组患者地区	联用药物	肝癌治疗阶段	患者人数	ORR%	DCR%	mPFS/月	mOS/月	mTTP/月	中位随访时间/月	最常出现的不良反应	三级以上不良反应发生情况	是否有患者死亡/中断治疗或退出
仑伐替尼	KIT; RET; VEGFR1-3; FGFR 1-4; PDGFR-α	卫材	已上市(一线)	NCT01761266 (REFLECT)***	Phase III	全球多中心(包括中国)	单药	一线	仑伐替尼组:478人 索拉非尼组:476人	24.1% vs 9.2%	75.5% vs 60.5%	7.4 vs 3.7	13.6 vs 12.3 无显著差异	8.9 vs 3.7	27.7 vs 27.2	TRAE: 94% vs 95%; 蛋白尿(25% vs 11%); 发音障碍(24% vs 12%); 脱发(3% vs 25%)	TRAE: 57% vs 49%	TRAE中断治疗: 40% vs 32%, 退出: 9% vs 7%; TRAE患者死亡: 2% vs 1%
						中国亚组	单药	一线	仑伐替尼组:144人 索拉非尼组:144人	21.5% vs 8.3%	—	9.2 vs 3.6	15.0 vs 10.2	11.0 vs 3.7	—	TRAE: 90% vs 94%	TRAE: 44% vs 41%	—
多纳非尼	Raf-1; mVEGFR-2,3; B-Raf	泽璟生物	已上市(一线)	NCT02645981 (ZGDH3)**	Phase II/III	中国	单药	一线	多纳非尼组:334人 索拉非尼组:334人	4.6% vs 2.7%	30.8% vs 28.7%	3.7 vs 3.6	12.1 vs 10.3	3.7 vs 3.7	—	TRAE: 94% vs 97%; 手足皮肤反应(50% vs 67%); 疲劳(30% vs 47%); 血小板减少(28% vs 27%)	TRAE: 38% vs 50%	TRAE中断治疗: 25% vs 36%, 退出: 6% vs 8%; TRAE患者死亡: 2% vs 4%
索拉非尼	BRAF;c-KIT; FLT-3; VEGFR-2,3; PDGFR-β	拜耳	已上市(一线)	NCT00492752 (Oriental)*	Phase III	中国 韩国	单药	一线	索拉非尼组:150人 安慰剂组:76人	—	35.3% vs 15.8%	3.5 vs 3.4	6.5 vs 4.2 (6个月OS: 53.3% vs 36.7%)	2.8 vs 1.4	—	TRAE: 81.9% vs 38.7%; 手足综合征(45% vs 2.7%); 腹泻(25.5% vs 5.3%); 脱发(24.8% vs 1.3%)	—	TRAE退出: 19.5% vs 13.3%, 无TRAE患者死亡

一线治疗方案—免疫检查位点单抗单药方案

免疫抑制剂	靶点	涉及标的	在中国最快进度	临床试验编号	临床阶段	入组患者地区	联用药物	肝癌治疗阶段	患者人数	ORR%	DCR%	mPFS/月	mOS/月	mDoR/月	随访时间/月	最常出现的不良反应	三级以上不良反应发生情况	是否有患者死亡/中断治疗或退出
纳武利尤单抗	PD-1	百时美施贵宝	Phase III	NCT02576509 (CheckMate-459)**	Phase III	全球多中心(包括中国)	单药	一线	纳武利尤单抗组: 371人 索拉非尼组:372人	15% vs 7%, 其中CR: 4% vs 1%	55% vs 58%	3.7 vs 3.8	16.4 vs 14.7 未达显著性差异(12月OS: 60% vs 55%)	23.3 vs 23.4	15.2 vs 13.4	疲劳(15% vs 24%); 瘙痒(13% vs 8%); 腹泻(8% vs 47%); 掌跖红肿(1% vs 49%)	TRAE: 22% vs 49%	TRAE退出:7% vs 12%; TRAE患者死亡: 1.1% vs 0.3%
帕博利珠单抗	PD-1	默沙东	NA	NCT02702414 (KEYNOTE-224)**	Phase II	全球多中心	单药	一线(队列2结果)	51人	16%	57%	4	17 (18个月OS: 46%)	未达到(≥12个月DoR: 70%)	21	TRAE: 53%, 常见的不良反应有腹泻、疲劳和甲状腺功能衰退	TRAE: 14%	TRAE退出临床: 6%; TRAE患者死亡: 1.9%
卡瑞利珠单抗	PD-1	恒瑞医药	已上市(二线)	NCT03092895**	Phase Ib/II	中国	FOLFOX 4	一线	34人	29.4%	79.4%	7.4	11.7	6.9	11.5	TRAE: 100%; 白细胞减少(82.4%); 中性粒细胞减少(79.4%); 血小板减少(76.5%)	TRAE: 85.3%	TRAE中断治疗: 44.1%, 退出: 0%; 无TRAE患者死亡

*该临床结果基于RECIST标准, **该临床结果基于RECIST1.1标准; ***该临床结果基于mRECIST标准; TRAE: 治疗药物相关不良反应; TEAE: 治疗出现的不良反应, 表格中加粗的药物代表已经在此适应症上市

一线治疗方案—联合治疗方案

免疫抑制剂	靶点	涉及标的	在中国最快进度	临床试验编号	临床阶段	入组患者地区	联用药物	肝癌治疗阶段	患者人数	ORR%	DCR%	mPFS/月	mOS/月	mDoR/月	随访时间/月	最常出现的不良反应	三级以上不良反应发生情况	是否有患者死亡/中断治疗或退出
阿替利珠单抗	PD-L1	基因泰克 罗氏制药	已上市 (一线)	NCT03434379 (IMBrave150)*	Phase III	全球多中心 (包括中国)	贝伐珠单抗 (VEGF)	一线	T+A组:336人 索拉非尼组:165人	30% vs 11%, 其中 CR: 8% vs <1%	74% vs 55%	6.9 vs 4.3	19.2 vs 13.4(12个月 OS: 67% vs 56%)	18.1 vs 14.9	19.6	TRAE: 86% vs 95%; 蛋白尿(29% vs 5%); 高血压(28% vs 20%); 掌跖红肿(2% vs 48%)	TRAE: 45% vs 46%	TEAE中断治疗: 59% vs 44%, 退出: 22% vs 12%
						中国亚组		一线	T+A组:133人 索拉非尼组:61人	24.6% vs 6.7%, 其中 CR: 3.8% vs 0%	70.0% vs 48.3%	5.7 vs 3.2	24.0 vs 11.4	—	19.6	TRAE: 90.2% vs 93.1%; 蛋白尿(35.6% vs 17.2%); 高血压(31.1% vs 20.7%); AST升高(23.5% vs 32.8%);	TRAE: 45.4% vs 39.6%	TEAE中断治疗: 47% vs 29.3%, 退出: 7.6% vs 1.7%; TEAE患者死亡: 2.3% vs 3.4%
信迪利单抗	PD-1	信达生物	已上市 (一线)	NCT03794440 (ORIENT-32)**	Phase II/III	中国	贝伐珠单抗 (VEGF)	一线	信迪利单抗+贝伐珠单抗组:380人 索拉非尼组:191人	21% vs 4%	72% vs 64%	4.6 vs 2.8	未达到 vs 10.4	未达到 vs 9.8	10.0 vs 10.0	TEAE: 99% vs 98%; 蛋白尿(37% vs 17%); AST升高(34% vs 35%); 血小板减少(33% vs 27%)	TEAE: 56% vs 48%	TRAE患者死亡: 2% vs 1%, TEAE患者死亡: 3% vs 3%
特瑞普利单抗	PD-1	君实生物	Phase III	NCT04605796***	Phase II	中国	贝伐珠单抗 (VEGF)	一线	54人	46.2%	94.2%	9.9	未达到	—	—	—	TRAE: 25.9%	无TRAE患者死亡
斯鲁利单抗	PD-1	复宏汉霖	Phase III	NCT03973112**	Phase II	中国	贝伐珠单抗 (VEGF)	一线	队列A(3mg/kg PD-1 Q2W + 5mg /kg VEGF): 20人 队列B:VEGF增加至10mg/kg: 21人 队列D:方案与B相同: 61人	30% vs 14.3% vs 26.2%	—	2.2 vs 3.5 vs 5.5	11.6 vs 14.3 vs 未达到	—	—	—	TEAE: 44.1%	—
度伐利尤单抗	PD-L1	阿斯利康	Phase III	NCT03298451 (HIMALAYA)**	Phase III	全球多中心 (包括中国)	替西木单抗 (CTLA-4)	一线	I药+替西木单抗组(T药):393人 I药组:389人 索拉非尼组:389人	20.1% vs 17% vs 5.1%	60.1% vs 54.8% vs 60.7%	3.8 vs 3.7 vs 4.1	16.4 vs 16.6 vs 13.8	22.3 vs 16.8 vs 18.4	16.1 vs 16.5 vs 13.3	—	TRAE: 28.1% vs 12.9% vs 37.7%	TRAE退出临床: 8.2% vs 4.1% vs 11%
信迪利单抗	PD-1	信达生物	Phase III	NCT04401813**	Phase Ib	中国	IBI310 (CTLA-4)	一线	29人	17.2%	72.4%	3.9(6个月mPFS: 45.8%)	未达到(6个月OS: 93.1%)	—	9.89	ALT升高(34.5%); AST升高(34.5%); 血小板减少(24.1%)	TRAE: 34.5%	TRAE中断治疗:55.2%, 退出临床: 6.9%

*该临床结果基于RECIST标准, **该临床结果基于RECIST1.1标准; ***该临床结果基于mRECIST标准; TRAE: 治疗药物相关不良反应; TEAE: 治疗出现的不良反应, 表格中加粗的药物代表已经在此适应症上市

一线治疗方案—联合治疗方案

小分子靶向药	机制	涉及标的	在中国最快进度	临床试验编号	临床阶段	入组患者地区	联用药物	肝癌治疗阶段	患者人数	ORR%	DCR%	mPFS/月	mOS/月	mDoR/月	中位随访时间/月	最常出现的不良反应	三级以上不良反应发生情况	是否有患者死亡/退出临床
卡博替尼	TKI	Exelixis	Phase III	NCT03755791 (COSMIC-312)**	Phase III	全球多中心(包括中国)	阿替利珠单抗(PD-L1)	一线	C+A组:432人 索拉非尼组:217人 卡博替尼组:188人	11% vs 3.7% vs 6.4%	78% vs 65% vs 84%	C+A组: 5.8 索拉非尼组: 4.3(显著优效)	C+A组: 15.4 索拉非尼组: 15.5 (无显著差异)	10.6 vs 8.8 vs 15.1	15.8	—	TRAE: 52.9% vs 30.5% vs 52.5%	TRAE退出临床: 6.1% vs 7.7% vs 8.5%
仑伐替尼	TKI	卫材	NA	NCT03841201 (AIO-HEP-0218/ass)**	Phase II	德国	纳武利尤单抗(PD-1)	一线	50人	28%	88%; 其中CR: 6%	9.0 (26个患者)	27.1(8个患者)	—	—	TRAE: 91.8%	TRAE: 59.1%	—
仑伐替尼	TKI	默沙东	Phase III	NCT03006926 (KEYNOTE-524)***	Phase Ib	全球多中心(包括日本)	帕博利珠单抗(PD-1)	一线	104人	46.0%	88%; 其中CR: 11%	9.3 (6个月PFS: 59.9%)	22 (12个月OS: 67.5%)	8.6	10.6	TRAE: 99%; 高血压(36%); 腹泻(35%); 疲劳(30%)	TRAE: 67%	TRAE死亡: 3%, TEAE死亡: 13%; 因仑伐替尼导致退出临床14%, 因K药10%
				NCT03006926 (KEYNOTE-524)**					104人	36%	88%	8.6 (6个月PFS: 64%)	22	12.6				
阿帕替尼	TKI	恒瑞医药	Phase III	NCT03463876 (RESCUE)***	Phase II	中国	卡瑞珠单抗(PD-1)	一线	70人	45.7%	78.6%	5.7	20.1(24个月OS: 43.3%)	—	29.1	TRAE: 98.6%; 高血压(72.9%); AST升高(68.6%); 高胆红素血症(67.1%)	TRAE: 78.6%	TRAE中断治疗或剂量调整:77.1%, 退出:17.1%; TRAE死亡: 1.4%
阿昔替尼	TKI	辉瑞	NA	NCT03289533 (VEGF Liver 100)***	Phase Ib	日本	阿维鲁单抗(PD-L1)	一线	22人	31.8%	68.2%, 其中CR: 9.1%	3.8	14.1(12个月OS: 54.5%)	7.3	18	TRAE: 95.5%; 高血压(77.3%); 食欲下降(54.5%); 脱发(50%)	TRAE: 72.7% (均为3级)	无TRAE患者死亡
仑伐替尼	TKI	君实生物	Phase III	NCT04044313 (LTHAIC)***	Phase II	中国	特瑞普利单抗+HAIC	一线	LeToHAIC组:71人 仑伐替尼组:86人	67.6% vs 16.3%	90.1% vs 72.1%; 其中CR: 14.1% vs 0%	11.1 vs 5.1	未达到 vs 11	—	—	AST升高(69% vs 24.4%); 低蛋白血症(66.2% vs 3.4%); ALT升高(64.8% vs 22.1%)	—	两组均无TRAE死亡
安罗替尼	TKI	信达生物	Phase III	NCT04052152**	Phase II	中国	信迪利单抗(PD-1)	一线	20人	40.0%	95.0%, 其中CR: 5%	6个月PFS: 66.4%	—	未达到	12	血小板减少(45%); 手足综合征(40%); 高血压(35%)	TRAE: 40% (均为3级)	无TRAE退出临床; 无TRAE患者死亡
仑伐替尼	TKI	基石药业	Phase III	NCT03809767 (CS1003-102)**	Phase Ib	中国	CS1003 (PD-1)	一线	20人	40%	—	8.4	未达到	未达到	6.2	常见不良反应有血胆红素升高, 蛋白尿	25%	无TRAE死亡
安罗替尼	TKI	康方生物	Phase III	NCT04172571 (AK105-203)**	Phase Ib/II	中国	派安普利单抗(PD-1)	一线	31人	31%	82.8%	8.8(12个月PFS: 33.7%)	未达到(12个月OS: 69%)	—	14.7	TRAE: 90.3%; AST升高(38.7%); ALT升高(35.5%); 结合胆红素升高(22.6%)	TRAE: 19.4%	TRAE退出临床: 12.9%; 无TRAE死亡, TEAE死亡: 9.7%;

*该临床结果基于RECIST标准, **该临床结果基于RECIST1.1标准; ***该临床结果基于mRECIST标准; TRAE: 治疗药物相关不良反应; TEAE: 治疗出现的不良反应, 表格中加粗的药物代表已经在此适应症上市

一线治疗方案—联合治疗方案

小分子靶向药物	机制	涉及标的	在中国最快进度	临床试验编号	临床阶段	入组患者地区	联用药物	肝癌治疗阶段	患者人数	ORR%	DCR%	mPFS/月	mOS/月	mDoR/月	中位随访时间/月	最常出现的不良反应	三级以上不良反应发生情况	是否有患者死亡/退出临床
安罗替尼	TKI	君实生物	Phase II	ChiCTR1900028295 (ALTER-H003)***	Phase II	中国	特瑞普利单抗 (PD-1)	一线	31人	34.6%	92.3%	10.2	未达到	5.5	7.4	TRAE: 90.3%	TRAE: 45.2%	TRAE患者死亡: 3.2%
sitravatinib	TKI	百济神州	Phase II	NCT03941873 (BGB-900-104)**	Phase II	中国	替雷利珠单抗 (PD-1)	一线	43人	10%	85%	4.8	未达到	5.4	8.6	—	—	TEAE退出临床: 9.3%
仑伐替尼	TKI	卫材	Phase III	NCT03905967 (LAUNCH)***	Phase III	中国	TACE	一线	仑伐替尼+TACE组: 170人 仑伐替尼: 168人	54.1% vs 25%	94.1% vs 73.2%; 其中CR: 2.9% vs 0.6%	10.6 vs 6.4	17.8 vs 11.5	—	18.4 vs 17.0	常见不良反应有腹痛、恶心、发烧等	—	TEAE中断治疗: 44.7% vs 44.6%, 退出临床: 8.8% vs 8.3%

一线治疗方案—双抗方案

双抗	靶点	涉及标的	在中国最快进度	临床试验编号	临床阶段	入组患者地区	联用药物	肝癌治疗阶段	患者人数	ORR%	DCR%	mPFS/月	mOS/月	mDoR/月	中位随访时间/月	最常出现的不良反应	三级以上不良反应发生情况	是否有患者死亡/退出临床
AK104	PD-1/CTLA-4	康方生物	Phase II	NCT04444167**	Phase Ib/II	中国	仑伐替尼	一线	30人	44.4%	77.8%	未达到	未达到	—	—	TRAE: 83.3%; AST升高 (36.7%); ALT升高 (36.7%); 血小板减少 (33.3%)	TRAE: 26.7% (均为3级)	无TRAE患者死亡
KN046	PD-1/CTLA-4	康宁杰瑞	Phase II	NCT04542837**	Phase II	中国	仑伐替尼	一线	55人(指标测定基于52例患者)	51.9%	86.5%	9.3	未达到	—	—	TEAE: 98.2%	TEAE: 27.3%	TEAE退出临床: 3例; TRAE患者死亡: 1例 (可能和治疗导致的间质性肺炎相关)
ERY974	GPC3/C D3	中外制药	NA	NCT02748837	Phase I	日本, 中国台湾	单药	单药	预计158人	—	—	—	—	—	—	—	—	—

*该临床结果基于RECIST标准, **该临床结果基于RECIST1.1标准; ***该临床结果基于mRECIST标准; TRAE: 治疗药物相关不良反应; TEAE: 治疗出现的不良反应, 表格中加粗的药物代表已经在此适应症上市

❖ 二线治疗方案—小分子靶向药物

小分子靶向药	靶点	涉及标的	在中国最快进度	临床试验编号	临床阶段	入组患者地区	联用药物	肝癌治疗阶段	患者人数	ORR%	DCR%	mPFS/月	mOS/月	mTTP/月	中位随访时间/月	最常出现的不良反应	三级以上不良反应发生情况	是否有患者死亡/中断治疗或退出
瑞戈非尼	RAF; KIT; TIE-2; FGFR-1,2; VEGFR	拜耳	已上市(二线)	NCT01774344 (RESORCE)***	Phase III	全球多中心(包括中国)	单药	二线	瑞戈非尼组:374人 安慰剂组:193人	11% vs 4%	65% vs 36%; 其中CR: 1% vs 0%; pCR: 10% vs 4%	3.1 vs 1.5	10.6 vs 7.8	3.2 vs 1.5	—	TRAE: 93% vs 52%; 手足综合征(52% vs 7%); 腹泻(33% vs 9%); 疲劳(29% vs 19%)	TRAE: 50% vs 17%	TRAE中断治疗: 54% vs 10%, 退出: 10% vs 4%; TRAE患者死亡: 2% vs 1%, TEAE患者死亡: 13% vs 20%
阿帕替尼	VEGFR-2	恒瑞医药	已上市(二线)	NCT02329860 (AHELP)**	Phase III	中国	单药	二线	阿帕替尼组:267人 安慰剂组:133人	11% vs 2%	61% vs 29%	4.5 vs 1.9	8.7 vs 6.8 (12个月OS: 36.8% vs 28.9%)	4.7 vs 1.9	7.6 vs 7.6	TRAE: 97% vs 71%; 手足综合征(56% vs 4%); 高血压(48% vs 13%); 血小板减少(46% vs 10%)	TRAE: 77% vs 19%	TRAE中断治疗: 60% vs 8%, 退出: 12% vs 0%; 无TRAE死亡, TEAE死亡: 9% vs 10%
卡博替尼	c-Met; AXL; KIT; RET; FLT3; TIE-2; VEGFR	Exelixis	Phase III	NCT01908426 (CELESTIAL)**	Phase III	全球多中心(包括中国香港和台湾)	单药	二线	卡博替尼组:470人 安慰剂组:237人	4% vs 1%	64% vs 33%	5.2 vs 1.9; 既往接受索拉非尼亚组: 5.5 vs 1.9	10.2 vs 8.0; 既往接受索拉非尼亚组: 11.3 vs 7.2	—	—	TEAE: 99% vs 92%; 疲劳(54% vs 19%); 食欲不振(48% vs 18%); 掌跖红肿(46% vs 5%)	TEAE: 68% vs 36%	TRAE退出: 16% vs 3%

❖ 二线治疗方案—免疫检查位点单抗单药方案

免疫检查点单抗	靶点	涉及标的	在中国最快进度	临床试验编号	临床阶段	入组患者地区	联用药物	肝癌治疗阶段	患者人数	ORR%	DCR%	mPFS/月	mOS/月	mDoR/月	中位随访时间/月	最常出现的不良反应	三级以上不良反应发生情况	是否有患者死亡/退出临床
卡瑞利珠单抗	PD-1	恒瑞医药	已上市(二线)	NCT02989922**	Phase II	中国	单药	二线	217人	14.7%	44.2%	—	13.8 (12月OS: 55.9%)	未达到	12.5	反应性毛细血管增生症(67%); AST升高(25%); ALT升高(24%)	TRAE: 22%	TRAE中断治疗: 15%, 退出:4%; 无TRAE死亡, TEAE患者死亡: 25%
替雷利珠单抗	PD-1	百济神州	已上市(二线)	NCT03419897 (RATIONALE-208)**	Phase II	全球多中心(包括中国)	单药	二线及以上	249人, 其中126接受过一线治疗, 109接受过至少二线治疗	13.6%	—	2.7	13.5	未达到	12.5	TRAE: 62.6%	TRAE: 13.6%	TRAE退出临床: 5.1%; 无TRAE患者死亡, TEAE患者死亡: 10.1%
帕博利珠单抗	PD-1	默沙东	NA	NCT02702414 (KEYNOTE-224)**	Phase II	全球多中心	单药	二线	104人	18.3%	61.5%, 其中CR: 3.8%	4.9	13.2	21	—	TRAE: 73.1%; 疲劳(25%); AST升高(25%); 瘙痒(23.1%)	26%	TRAE退出临床: 4.8%; TRAE患者死亡: 1%
			Phase III	NCT03062358 (KEYNOTE-394)**	Phase III	亚洲国家(包括中国)	单药	二线	K药组:300人 安慰剂组:153人	13.7% vs 1.3%	52.7% vs 47.7%	2.6 vs 2.3 12个月PFS: 15.9% vs 1.4%)	14.6 vs 13 (24个月OS: 34.3% vs 24.9%)	23.9 vs 5.6	33.8	TRAE: 66.9% vs 49.7%	TRAE: 14.4% vs 5.9%	TRAE患者死亡: 1% vs 0%
纳武利尤单抗	PD-1	百时美施贵宝	NA	NCT01658878 (CheckMate-040)**	Phase I/II	全球多中心(包括中国香港和台湾)	单药	二线 (Child-Pugh B)	49人,其中24个既往接受索拉非尼治疗, 25个未接受索拉非尼治疗	12%	55%	2.7, 其中索拉非尼未治疗患者3.4, 治疗患者2.2	7.6, 其中索拉非尼未治疗患者9.8, 治疗患者7.4	9.9	16.3	TRAE: 51%; 瘙痒(12%); 虚弱(6%)	TRAE: 24%	TRAE退出临床: 4%; 无TRAE患者死亡

*该临床结果基于RECIST标准, **该临床结果基于RECIST1.1标准; ***该临床结果基于mRECIST标准; TRAE: 治疗药物相关不良反应; TEAE: 治疗出现的不良反应, 表格中加粗的药物代表已经在此适应症上市

❖ 二线治疗方案—联合治疗方案

免疫检查点单抗	靶点	涉及的	在中国最快进度	临床试验编号	临床阶段	入组患者地区	联用药物	肝癌治疗阶段	患者人数	ORR%	DCR%	mPFS/月	mOS/月	mDoR/月	中位随访时间/月	最常出现的不良反应	三级以上不良反应发生情况	是否有患者死亡/退出临床
卡瑞珠单抗	PD-1	恒瑞医药	已上市(二线)	NCT03463876 (RESCUE)***	Phase II	中国	阿帕替尼(TKI)	二线	120人	25.0%	75.8%	5.5	21.8(24个月OS: 44.6%)	—	29.1	TRAE: 100%; 高血压(72.5%); 手足综合征(64.2%); AST升高(60.0%)	TRAE: 76.7%	TRAE中断治疗或剂量调整:69.2%, 退出:9.2%; TRAE死亡: 0.8%;
纳武利尤单抗	PD-1	百时美施贵宝	NA	NCT01658878 (CheckMate-040)**	Phase I/II	全球多中心(包括中国香港和台湾)	伊匹木单抗(CTLA-4)	二线	队列A: (3mg/kg O+1mg/kg Y Q3W): 50人 队列B: 与A相比O为1mg/kg: 49人 队列C(3mg/kg O Q2W+1mg/kg Y Q6W): 48人	队列A: 32% 队列B: 31% 队列C: 31%	队列A: 54% 队列B: 43% 队列C: 49%	—	队列A: 22.8 队列B: 12.5 队列C: 12.7 (12月OS: 61% 队列A: 61% 队列B: 56% 队列C: 51%)	队列A: 17.5 队列B: 22.2 队列C: 16.6	44	TRAE: 队列A: 94% 队列B: 71% 队列C: 79%	TRAE: 队列A: 10% 队列B: 4% 队列C: 2%	TRAE退出临床: 队列A: 18% 队列B: 6% 队列C: 2%; 队列A中有1例患者死亡

❖ 二线治疗方案—单抗药物治疗方案 抗血管生成是一线和二线对抗肝癌的核心机制，大多数药物走VEGFR这条通路，二线治疗换另一条抗血管通路的效果或许会更好，ALK-1的临床表现值得期待

单抗	靶点	涉及的	在中国最快进度	临床试验编号	临床阶段	入组患者	联用药物	肝癌治疗阶段	患者人数	ORR%	DCR%	mPFS/月	mOS/月	mDoR/月	中位随访时间/月	最常出现的不良反应	三级以上不良反应发生情况	是否有患者死亡/退出临床
GT9000 1	ALK-1	开拓药业	Phase II	NCT03893695 **	Phase I/II	中国	纳武利尤单抗	二线	20人	43.8%	56.2%	—	—	—	3.7	血小板减少, 皮疹, 疲劳, 头晕等(>20%)	—	无TEAE退出临床
雷莫芦单抗	VEGFR	礼来	Phase III	NCT02435433 (REACH-2)**	Phase III	全球多中心(包括中国)	单药	二线	雷莫芦单抗组:197人 安慰剂组: 95人	4.6% vs 1.1% 无显著差异	59.9% vs 38.9%	2.8 vs 1.6	8.5 vs 7.3	—	7.6	TRAE: 疲劳(13% vs 5%); 恶心(12% vs 2%); 蛋白尿(12%vs 3%)	TRAE: 高血压(8% vs 2%); 肝损伤/衰竭(2% vs 0%)	TRAE退出临床:11% vs 3%; TRAE患者死亡: 3% vs 3%, TEAE患者死亡: 20% vs 17%
Codrituzumab (GC33)	GPC3	罗氏	NA	NCT01507168 **	Phase II	全球多中心(包括中国香港和台湾)	单药	二线	GC33组: 125人 安慰剂组: 60人	—	—	2.6 vs 1.5	8.7 vs 10; GPC3高表达组OS显著延长, 低表达组无显著差异	—	—	TEAE: 94.2% vs 98.3%	TEAE: 发热(45% vs 15%); 疲劳(30% vs 20%); 恶心(17% vs 8.3%)	TEAE患者死亡: 2.4% vs 3.3%
		罗氏	NA	NCT00976170 *	Phase Ib	美国, 中国台湾	索拉非尼	二线	40人	—	无患者实现CR或PR, 25.7%患者实现SD至少4个月	2.7	8.7	—	—	TEAE: 80%	TEAE: 10%以上; 脂肪酶升高(30%); ALAT升高(25%); 掌跖红肿(15%)	TEAE患者死亡: 20%

*该临床结果基于RECIST标准，**该临床结果基于RECIST1.1标准；***该临床结果基于mRECIST标准；TRAE：治疗药物相关不良反应；TEAE：治疗出现的不良反应，表格中加粗的药物代表已经在此适应症上市

❖ 二线及末线治疗方案—CAR-T治疗方案

CAR-T	靶点	涉及标的	在中国最快进度	临床试验编号	临床阶段	入组患者地区	联用药物	肝癌治疗阶段	患者人数	ORR%	DCR%	mPFS/月	mOS/月	mDoR/月	中位随访时间/月	最常出现的不良反应	三级以上不良反应发生情况	是否有患者死亡/退出临床
CAR-GPC3 (CT011)	GPC3	科济药业	Phase I	NCT02395250 NCT03146234**	Phase I	中国	单药	二线及以上	13人 (GPC3+)	—	PR: 7.7%; SD: 15.4%	—	9.3; 36个月OS: 10.5%; 12个月OS: 42.0%; 6个月OS: 50.3%	—	—	发热(100%); 淋巴细胞减少(92.3%); 细胞因子释放综合征(69.2%, 其中1-2级61.5%, 5级7.7%)	无3级/4级神经毒性	TEAE死亡: 7.7%
4G-CAR-GPC3	GPC3	科济药业	Phase I	NCT03980288**	Phase I	中国	单药	末线	6人 (GPC3+)	16.7%	50%, 包括1例PR	4.2	—	—	—	细胞因子释放综合征(100%, 其中2级2例, 3级3例)	—	无TRAE退出临床; 无TRAE死亡和神经毒性患者死亡
G3-CAR-ori2	GPC3	原能生物	Phase I	ChiCTR1900028121**	Phase I	中国	单药	二线及以上	10人 (GPC3+)	—	PR: 42.9%; SD: 28.6%	—	—	—	—	细胞因子释放综合征(80%, 其中1-2级6例, 4级2例)	4级血液学毒性包括血小板减少2例和中性粒细胞减少1例	—
AFP ^{c332} T	—	Adaptimmune	NA	NCT03132792 (ADP-A2AFP)	Phase I	全球多中心	单药	二线及以上	13人 (表达AFP)	—	64%, 包括1例CR和6例SD	—	—	—	—	—	—	—

从目前已经披露的临床数据看，细胞治疗在肝癌上的临床表现相比单抗和小分子TKI联用相比并未展现出显著的优势，期待更多新靶点及新技术能够赋予CAR-T在肝癌上的新突破

*该临床结果基于RECIST标准，**该临床结果基于RECIST1.1标准；***该临床结果基于mRECIST标准；TRAE：治疗药物相关不良反应；TEAE：治疗出现的不良反应，表格中加粗的药物代表已经在此适应症上市

❖ 围手术期治疗方案—小分子靶向药物

小分子靶向药	靶点	涉及标的	在中国最快进度	临床试验编号	临床阶段	入组患者地区	联用药物	肝癌治疗阶段	患者人数	ORR%	DCR%	mPFS/月	mOS/月	mTTP/月	中位随访时间/月	最常出现的不良反应	三级以上不良反应发生情况	是否有患者死亡/中断治疗或退出
索拉非尼	BRAF;c-KIT; FLT-3; VEGFR-2,3; PDGFR-β	拜耳	Phase III	NCT00692770 (STORM)	Phase III	全球多中心(包括中国)	单药	术后辅助	索拉非尼组:559人 安慰剂组:548人	—	—	中位无复发生存期: 33.3 vs 33.7	均未达到	中位复发时间: 38.5 vs 35.8	23 vs 22	TRAE: 94% vs 46%; 手足综合征(70% vs 5%); 脱发(32% vs 3%); 皮疹(16% vs 5%)	TRAE: 52% vs 10%	一年后中断治疗: 49% vs 35%; TRAE患者死亡: 3% vs 2%
阿帕替尼	VEGFR-2	恒瑞医药	Phase II	NCT03261791	Phase II	中国	单药	术后辅助	49人	—	—	中位无复发生存期: 7.6; 12个月RFS: 36.1%	12个月OS: 93.3%	—	14.3	TRAE: 96.7%; 血小板减少(53.3%); 掌跖红肿(46.7%); 中性粒细胞减少(43.3%)	TRAE: 46.7%	无TRAE导致的患者死亡
索拉非尼	BRAF;c-KIT; FLT-3; VEGFR-2,3; PDGFR-β	拜耳	NA	NCT01217034 (TACTICS)**	Phase II	日本	TACE	围手术期	索拉非尼+TACE组:80人 TACE组:76人	71.3% vs 61.8% 无显著差异	83.8% vs 77.6% 无显著差异	25.2 vs 13.5; mTTP: 26.7 vs 16.4	24个月OS: 77.2% vs 64.6%	—	28.5	TEAE: AST升高(93.5% vs 91.5%); ALT升高(89.6% vs 77.5%); 血小板减少(87% vs 71.8%)	—	—

❖ 围手术期治疗方案—免疫检查位点单抗方案

免疫抑制剂	靶点	涉及标的	在中国最快进度	临床试验编号	临床阶段	入组患者地区	联用药物	肝癌治疗阶段	患者人数	ORR%	DCR%	mPFS/月	mOS/月	mDoR/月	随访时间/月	最常出现的不良反应	三级以上不良反应发生情况	是否有患者死亡/中断治疗或退出
纳武利尤单抗	PD-1	百时美施贵宝	Phase I/II	NCT03682276 (PRIME-HCC)	Phase I/II	英国	伊匹木单抗	围手术期	17人	23%, 其中CR:6%; PR: 17%	92%, 9例进行病理学评估的患者中, 78%达到病理学缓解	—	—	—	6.3	TRAE: 73%	ALT/AST升高(7%)	无TRAE患者死亡
信迪利单抗	PD-1	信达生物	Phase II	NCT04042805**	Phase II	中国	仑伐替尼	围手术期	26人	35%	92%	未达到	未达到	—	9	TRAE: 77%, 甲状腺功能衰退(38%); 蛋白尿(31%); 高血压(23%)	19.2%	无TRAE死亡

*该临床结果基于RECIST标准, **该临床结果基于RECIST1.1标准; ***该临床结果基于mRECIST标准; TRAE: 治疗药物相关不良反应; TEAE: 治疗出现的不良反应, 表格中加粗的药物代表已经在此适应症上市

ZGDH3 Clinical trial Profile (NCT02645981)

Journal of Clinical Oncology®
An American Society of Clinical Oncology Journal

临床阶段: Phase II/III

地区: 中国

入组患者数: 668

- 多纳非尼组: 334
- 索拉非尼组: 334

入组患者基线:

- HBV+: 90%
- BCLC stage C: 87%
- Child-Pugh A: 97%
- ECOG=1: 64%
- AFP≥400μg/L: 53%

主要终点: OS

关键时间点

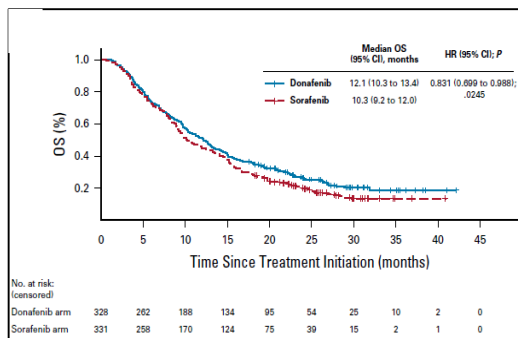
- 临床启动时间: 2016/03
- 数据披露时间: 2020/05



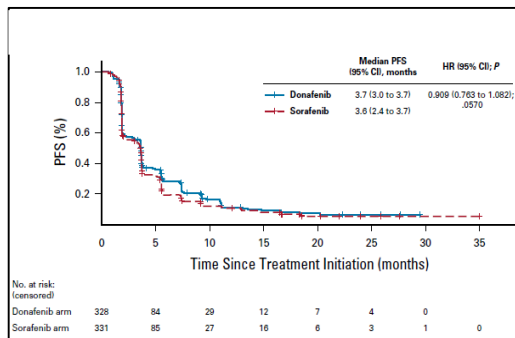
- **多纳非尼**是我国自主研发的，具有完全知识产权的口服多靶点多激酶抑制剂类小分子，是索拉非尼的氘代衍生物，和索拉非尼类似既可以抑制VEGFR, PDGFR等多种受体酪氨酸酶抑制剂，也可直接抑制多种Raf激酶，抑制肿瘤细胞增殖和肿瘤血管生成，发挥双重高效抑制、多靶点阻断的抗肿瘤作用。多纳非尼于2021年6月由NMPA批准上市，并被纳入2022医保目录。
- **ZGDH3研究**是一项在中国人群中进行的多纳非尼对比索拉非尼一线治疗晚期肝癌的II/III期临床研究，多纳非尼是**首个在单药与索拉非尼头对头、一线治疗晚期肝癌中获得OS优效的临床研究**。

疗效

多纳非尼和索拉非尼mOS分析



多纳非尼和索拉非尼mPFS分析



- 研究结果显示，**多纳非尼组的mOS达到了12.1个月**，而索拉非尼组为10.3个月，差异具有统计学显著意义(HR 0.831)；多纳非尼组18个月生存率高于索拉非尼组(35.4% vs 28.1%)。
- 多纳非尼组和索拉非尼组在次要终点上无显著差异，但**多纳非尼组在mPFS, ORR和DCR方面显示数字上的改善**。两组mPFS分别为3.7个月vs3.6个月(HR 0.909)；ORR分别为4.6% vs 2.7%；DCR分别为30.8% vs 28.7%。**多纳非尼24周DCR显著优于索拉非尼组**(20.7% vs 15.7%)，并且第24周的DCR对长期生存率有显著影响。

安全性

多纳非尼和索拉非尼不良事件分析

AEs	Donafenib (n = 333), No. (%)	Sorafenib (n = 332), No. (%)
Any AE	332 (100)	329 (99)
Treatment-emergent AE	332 (100)	329 (99)
Drug-related AE	314 (94)	321 (97)
AE of grade ≥ 3	191 (57)	224 (67)
Drug-related AE of grade ≥ 3	125 (38)	165 (50)
SAE	55 (17)	67 (20)
Drug-related SAE	23 (7)	22 (7)
AE leading to dose interruption and reduction	101 (30)	141 (42)
Drug-related AE leading to dose interruption and reduction	84 (25)	120 (36)
AE leading to treatment discontinuation	34 (10)	42 (13)
Drug-related AE leading to treatment discontinuation	19 (6)	25 (8)
AE that resulted in death	6 (2)	12 (4)

- 整体来看，多纳非尼组的不良反应发生率低于索拉非尼组。多纳非尼组和索拉非尼组药物相关的任意AE发生率分别为94% vs 97%；药物相关的**三级以上不良反应发生率多纳非尼组显著低于索拉非尼组(38% vs 50%)**；两组导致暂停用药和死亡的不良事件发生率分别为6% vs 8%和2% vs 4%。
- 药物相关的常见不良反应包括：手足综合征(50% vs 67%)；腹泻(30% vs 47%)；血小板计数减少(28% vs 27%)；蛋白尿(20% vs 17%)。

IMbrave150 Clinical trial Profile (NCT03434379)



临床阶段: Phase III

地区: 全球多中心
(包括中国)

入组患者数: 501(中国194)

- T+A方案组: 336 (中国133)
- 索拉替尼组: 165 (中国61)

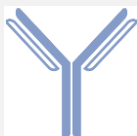
入组患者基线

- HBV+: 49%, 46%
- BCLC stage C: 82%, 81%
- Child-Pugh A: 100%, 100%
- ECOG=1: 38%, 38%
- AFP≥400μg/L: 38%, 37%

主要终点: OS, PFS

关键时间点

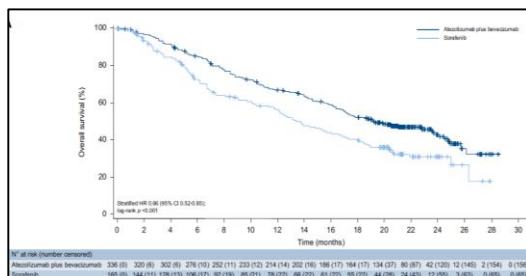
- 临床启动时间: 2018/03
- 数据披露时间: 2019/11



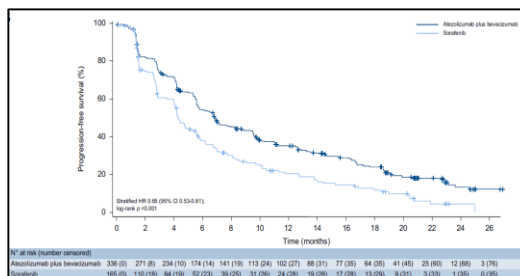
- **阿替利珠单抗**是罗氏研发的PD-1抑制剂，通过特异性结合T细胞表面PD-1分子阻断导致肿瘤免疫耐受的信号通路，重新激活淋巴细胞抗肿瘤活性。而**贝伐珠单抗**通过选择性结合VEGF，阻断VEGF与其血管内皮细胞表面受体结合而切断信号传导通路，最终达到抑制肿瘤细胞的增殖和转移，诱导肿瘤细胞凋亡。2020年5月，FDA批准“T+A”方案用于肝癌一线治疗，同年10月获得NMPA批准，贝伐珠单抗被纳入2022医保目录但阿替利珠单抗尚未进入医保。
- **IMbrave150研究**是一项在全球多中心人群中进行的阿替利珠单抗+贝伐珠单抗对比索拉非尼一线治疗晚期肝癌的III期临床研究。**T+A方案实现了晚期肝癌治疗的新突破，成为肝癌免疫治疗的里程碑事件，获得国内外指南一致推荐。**

疗效

T+A方案组和索拉替尼mOS分析



T+A方案组和和索拉替尼mPFS分析



- 研究结果显示，**T+A方案组的mOS达到了19.2个月**，而索拉非尼组为13.4个月，T+A方案组显著延长患者总生存期，死亡风险下降34%(HR 0.66)；T+A方案组18个月生存率显著优于索拉非尼组(52% vs 40%)。**T+A方案组mPFS达到了6.9个月**，显著长于索拉非尼组的4.3个月，疾病进展风险下降35%(HR 0.65)。**中国亚组中，T+A方案组的mOS达到了24个月，而索拉非尼组为11.4个月，死亡风险下降47%(HR 0.53)。**
- 在次要终点上，T+A方案组和索拉非尼组**ORR分别为30%和11%**，并且T+A方案组有8%的患者达到CR，而索拉非尼组仅有1例<1%。DCR两组分别为74%和55%，并且T+A方案组在mDoR上相比索拉非尼组也显著延长(18.1个月 vs 14.9个月)，DoR在18个月及以上的患者比例分别为51%和22%。

安全性

T+A方案组和索拉替尼组不良事件分析

	Atezolizumab plus bevacizumab (n = 329) ¹	Sorafenib (n = 156) ¹
Treatment duration, months	Atezolizumab: 8.4 (3.5-18.3) Bevacizumab: 7.0 (3.4-15.9)	2.8 (1.4-6.9)
All-cause all grade AE	322 (98)	154 (99)
Treatment-related all grade AE	284 (86)	148 (95)
Grade 3/4 AE ²	207 (63)	89 (57)
Treatment-related Grade 3/4 AE ²	143 (43)	72 (46)
Serious AE	160 (49)	51 (33)
Treatment-related serious AE	76 (23)	25 (16)
Grade 5 AE	23 (7)	9 (6)
Treatment-related Grade 5 AE	6 (2)	1 (<1)
AE leading to withdrawal from any component	72 (22)	18 (12)
AE leading to withdrawal from both components	34 (10)	0
AE leading to dose interruption of any study treatment	195 (59)	68 (44)
AE leading to dose modification of sorafenib ³	0	58 (37)

- **整体来看，T+A方案组不良反应发生率低于索拉非尼组。**T+A方案组和索拉非尼组**治疗相关任意不良反应发生率分别为86%和95%**，治疗相关三级及以上不良反应发生率分别为45%和46%。AE导致的退出临床两组分别为22%和12%。
- 药物相关常见不良反应包括：蛋白尿(29% vs 5%)；高血压(28% vs 20%)；AST升高(16% vs 8%)；恶心(11% vs 44%)；掌跖红肿(2% vs 48%)。

HIMALAYA Clinical trial Profile (NCT03298451)



ASCO[®] Gastrointestinal
Cancers Symposium

临床阶段: Phase III

地区: 全球多中心
(包括中国)

入组患者数: 1171

- 度伐利尤单抗 + 替西木单抗组(I+T组): 393
- 度伐利尤单抗组: 389
- 索拉非尼组: 389

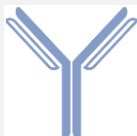
入组患者标准:

- HBV+: 31%, 30.6%, 30.6%
- ECOG=1: 37.7%, 38.6%, 37.8%

主要终点: OS

关键时间点

- 临床启动时间: 2017/10
- 数据披露时间: 2022/01



- **度伐利尤单抗**可阻断PD-L1与PD-1和CD80的结合，激发和增强抗肿瘤T细胞活性，阻断肿瘤免疫逃逸，并释放被抑制的免疫反应；**替西木单抗**通过结合表达于活化T细胞表面的CTLA-4阻断CTLA-4的活性，促进T细胞活化、启动肿瘤免疫反应和促进肿瘤细胞死亡。2020年1月STRIDE方案获得FDA孤儿药资格授权，尚未被NMPA批准上市。
- **HIMALAYA研究**是一项在多个人群中进行的I+T组合（STRIDE方案）对比索拉非尼一线治疗晚期肝癌的III期临床研究，HIMALAYA研究是首个对比索拉非尼获得OS阳性结果的双免疫联合一线治疗晚期肝癌的III期研究。

疗效

HIMALAYA临床数据

	STRIDE (n=393)	D (n=389)	S (n=389)
Median follow-up, mo	16.1	16.5	13.3
Deaths at DCO, %	66.7	72.0	75.3
Median OS (95% CI), mo	16.4 (14.2-19.6)	16.6 (14.1-19.1)	13.8 (12.3-16.1)
24/36-mo OS rate, %	40.5/30.7	39.6/24.7	32.6/20.2
Median PFS (95% CI), mo	3.8 (3.7-5.3)	3.7 (3.2-3.8)	4.1 (3.8-5.5)
ORR, %	20.1	17.0	5.1
Median DoR, mo	22.3	16.8	18.4
Grade 3/4 TRAE, %	25.8	12.9	36.9
Serious TRAE, %	17.5	8.2	9.4
Grade 5 TRAE, %	2.3	0	0.8
TRAE leading to discontinuation, %	8.2	4.1	11.0

研究结果显示:

- **STRIDE方案组的mOS达到了16.4个月**，而索拉非尼组为13.8个月，STRIDE方案降低了22%的死亡风险(HR 0.78)，STRIDE方案实现统计学和临床双重意义的OS显著改善；
- **度伐利尤单抗单药 (I药组) 的mOS达到了16.6个月**，与索拉非尼组相比达到非劣效，死亡风险下降14%(HR 0.86)；
- **STRIDE方案治疗3年后仍有30.7%的患者存活，I药组为24.7%，而索拉非尼组仅为20.2%**(索拉非尼组患者近22.9%后续接受了免疫治疗)。
- 在次要终点上，STRIDE方案组，I药组和索拉非尼组在**ORR上分别为20.1%，17.0%和5.1%**；mPFS分别为3.8，3.7和4.1个月；mDOR分别为22.3，16.8和18.4个月。**总体来看STRIDE方案与I药单药相比在mOS，mPFS和24个月患者生存率上没有差异，但36个月患者生存率要高于I药组6%。STRIDE方案使患者获得持久的免疫应答，长久的生存获益，具有免疫治疗独有的长拖尾效应。**
- 亚洲人群（除日本外）亚组中，患者死亡风险分别降低29%；**HBV阳性人群亚组中死亡风险则降低34%。**

安全性

HIMALAYA临床试验不良事件分析

Event, n (%)	STRIDE (n=388)	Durvalumab (n=388)	Sorafenib (n=374)
Any AE	378 (97.4)	345 (88.9)	357 (95.5)
Any TRAE*	294 (75.8)	202 (52.1)	317 (84.8)
Any grade 3/4 AE	196 (50.5)	144 (37.1)	196 (52.4)
Any grade 3/4 TRAE	100 (25.8)	50 (12.9)	138 (36.9)
Any serious TRAE	68 (17.5)	32 (8.2)	35 (9.4)
Any TRAE leading to death	9 (2.3)	0	3 (0.8)
Any TRAE leading to discontinuation	32 (8.2)	16 (4.1)	41 (11.0)
Any grade 3/4 hepatic SMO TRAE	23 (5.9)	29 (7.5)	17 (4.5)
Any grade 3/4 hemorrhage SMO TRAE	2 (0.5)	0	4 (1.1)
Any grade 3/4 immune-mediated TRAE	49 (12.6)	24 (6.2)	9 (2.4)
Any immune-mediated AE requiring treatment with high-dose steroids	78 (20.1)	37 (9.5)	7 (1.9)
Any immune-mediated AE leading to discontinuation of study treatment	22 (5.7)	10 (2.6)	6 (1.6)

- **整体来看，STRIDE方案组的不良反应发生率高于I药单药组方案，但要低于索拉非尼组。**STRIDE方案组，I药组和索拉非尼组药物相关的任意AE发生率分别为75.8%，52.1%和84.8%；药物相关的**三级以上不良反应发生率STRIDE方案组是I药的2倍，但低于索拉非尼组(25.8% vs 12.9% vs 36.9%)**；三组导致退出临床和死亡的不良事件发生率分别为8.2% vs 4.1% vs 11%和2.3% vs 0% vs 0.8%。

ORIENT-32 Clinical trial Profile (NCT03794440)

THE LANCET
Oncology

临床阶段: Phase III

地区: 中国

入组患者数: 571

- 信迪利单抗+贝伐珠单抗类似药组: 380
- 索拉非尼组: 191

入组患者基线:

- BCLC stage C: 85%, 86%
- Child-Pugh A: 96%, 95%
- ECOG=1: 52%, 52%
- AFP≥400μg/L: 43%, 42%

主要终点: OS, PFS

关键时间点

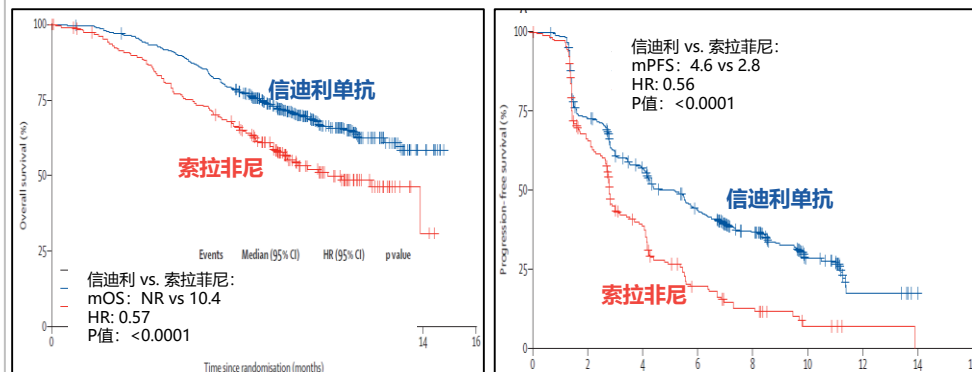
- 临床启动时间: 2019/02
- 数据披露时间: 2020/09



- 信迪利单抗(达伯舒)是信达生物和礼来合作研发的PD-1抑制剂, 贝伐珠单抗生物类似药(达攸同)同样由信达生物研发。双达组合的作用机制与“T+A”方案相同, 都是基于抗血管生成既定作用下, 通过抑制VEGF相关免疫抑制, 促进免疫细胞对肿瘤抗原反应, 达到更强的抗癌免疫能力。双达组合于2021年6月获得NMPA批准用于肝癌一线治疗, 信迪利单抗治疗肝癌被纳入2022年医保目录, 但达攸同并未纳入。
- ORIENT-32研究是一项在中国人群中进行的信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似药对比索拉非尼一线治疗晚期肝癌的III期临床研究, 是全球首个聚焦中国肝癌患者并获得阳性结果的PD-1单抗联合抗VEGF疗法一线治疗晚期肝癌的III期研究

疗效

“双达组合”和索拉非尼mOS分析 “双达组合”和索拉非尼mPFS分析



- 研究结果显示, 中位随访时间10个月后, 双达组合组的mOS未达到, 而索拉非尼组为10.4个月, 差异具有统计学显著意义, 死亡风险下降43%(HR 0.57); 双达组合组mPFS达到了4.6个月, 显著长于索拉非尼组的2.8个月, 疾病进展风险下降44%(HR 0.56)。
- 在次要终点上, 双达组合组在ORR和mDOR方面也显著改善。两组ORR分别为21% vs 4%; mDOR分别为未达到vs 9.8个月; DCR分别为72% vs 64%。此外与索拉非尼组相比, 双达组合组患者健康恶化的时间显著延长(6.7个月vs 4.1个月)。

安全性

“双达组合”和索拉非尼不良事件分析 (部分)

	Sintilimab-bevacizumab biosimilar group (n=380)				Sorafenib group (n=185)			
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Any treatment-emergent adverse event	167 (44%)	181 (48%)	18 (5%)	10 (3%)	92 (50%)	79 (43%)	4 (2%)	6 (3%)
Proteinuria	140 (37%)	20 (5%)	0	0	31 (17%)	3 (2%)	0	0
Increased aspartate aminotransferase	128 (34%)	6 (2%)	1 (<1%)	0	65 (35%)	10 (5%)	0	0
Decreased platelet count	124 (33%)	26 (7%)	5 (1%)	0	50 (27%)	4 (2%)	1 (1%)	0
Increased alanine aminotransferase	94 (25%)	4 (1%)	1 (<1%)	0	47 (25%)	5 (3%)	0	0
Increased blood bilirubin	93 (24%)	17 (4%)	2 (1%)	0	60 (32%)	6 (3%)	0	0
Decreased white blood cell count	71 (19%)	6 (2%)	0	0	26 (14%)	3 (2%)	1 (1%)	0
Hypertension	66 (17%)	55 (14%)	0	0	19 (10%)	11 (6%)	0	0
Pyrexia	65 (17%)	1 (<1%)	0	0	19 (10%)	1 (1%)	0	0
Hypoalbuminaemia	63 (17%)	0	0	0	17 (9%)	1 (1%)	0	0
Asthenia	58 (15%)	3 (1%)	0	0	34 (18%)	2 (1%)	0	0
Decreased weight	55 (14%)	2 (1%)	0	0	31 (17%)	0	0	0
Abdominal pain	53 (14%)	4 (1%)	0	0	25 (14%)	0	0	0
Hypothyroidism	53 (14%)	0	0	0	14 (8%)	0	0	0

- 整体来看, 双达组合组的不良反应发生率与索拉非尼组相似。双达组合组和索拉非尼组治疗中出现的任意AE发生率分别为99% vs 98%; 治疗出现的三级以上不良反应发生率分别为56% vs 48%; 两组药物导致死亡的不良事件发生率分别为2% vs 1%。
- 治疗中的常见不良反应包括: 蛋白尿(37% vs 17%); 血小板计数减少(34% vs 35%); ALA升高(25% vs 25%)。常见的三级以上不良反应有高血压(15% vs 6%), 血小板计数减少(8% vs 3%)等。

RESCUE Clinical trial Profile (NCT03463876)

CLINICAL CANCER RESEARCH
Journal of Clinical Oncology®
An American Society of Clinical Oncology Journal

临床阶段: Phase II

地区: 中国

入组患者数: 190

- 一线治疗组: 70
- 二线治疗组: 120

入组患者基线:

- HBV+: 88%
- BCLC stage C: 82%
- Child-Pugh A: 100%
- ECOG=1: 40%
- AFP≥400μg/L: 49%

主要终点: ORR

关键时间点

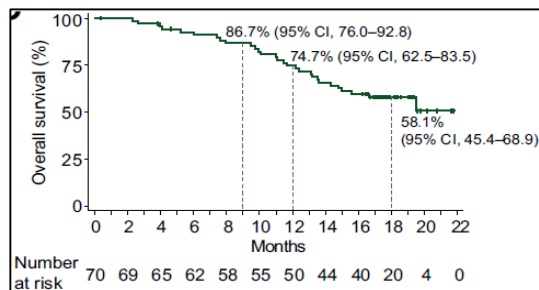
- 临床启动时间: 2018/02
- 数据披露时间: 2020/09



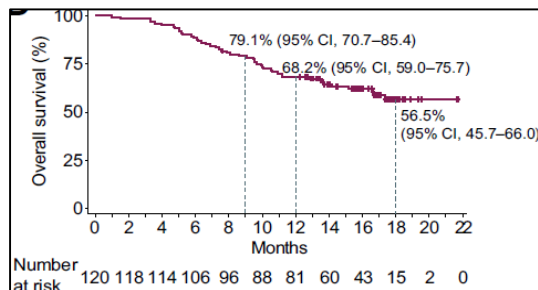
- **阿帕替尼**是恒瑞自主研制、具有完全知识产权的口服小分子VEGFR-2酪氨酸激酶抑制剂，能够阻止肿瘤血管生成、抑制肿瘤生长；**卡瑞利珠单抗**是恒瑞自主研发并拥有知识产权的PD-1单抗，能够解除免疫细胞的功能抑制、起到杀伤肿瘤的疗效。二者合用，可协同改变肿瘤微环境，促进血管正常化，抑制肿瘤生长。双艾组合治疗肝癌均已获批且被纳入医保。
- **RESCUE研究**是一项在中国人群中进行的评估阿帕替尼+卡瑞利珠单抗治疗晚期肝癌疗效和安全性的II期临床研究，在**晚期/不可切除肝癌的一线和二线治疗中均展现出不俗的生存获益**。

疗效

双艾组合一线治疗肝癌mOS分析



双艾组合二线治疗肝癌mOS分析



双艾组合一线治疗和二线治疗ORR分析

	IRC per mRECIST	
	First-line (N = 70)	Second-line (N = 120)
Best overall response		
Complete response	6 (8.6)	2 (1.7)
Partial response	26 (37.1)	28 (23.3)
Stable disease	23 (32.9)	61 (50.8)
Progressive disease	12 (17.1)	26 (21.7)
Not evaluable	3 (4.3)	3 (2.5)
Objective response	32 (45.7%, 33.7-58.1)	30 (25.0%, 17.5-33.7)
Disease control	55 (78.6%, 67.1-87.5)	91 (75.8%, 67.2-83.2)
Median time to response, months (IQR)	1.9 (1.8-2.5)	1.8 (1.8-3.5)
Median duration of response, months (95% CI)	NR (5.8-NR)	NR
Number of ongoing responses	13 (40.6)	19 (63.3)

- 研究结果显示，双艾组合**ORR在一线和二**线治疗组分别为**45.7%和25%**，并且分别有6例和2例患者达到CR(mRECIST)。
- 次要终点方面，2021年ASCO会议中最新结果显示**mOS在一线和二**线治疗组中分别达到**20.1个月和21.8个月**，24个月总体生存率分别达到43.3%和44.6%。
- 目前，探索双艾组合相比索拉非尼一线治疗肝癌的全球多中心III期研究达到主要终点(OS和PFS)，相应结果将于今年9月的ESMO会议上公布。

安全性

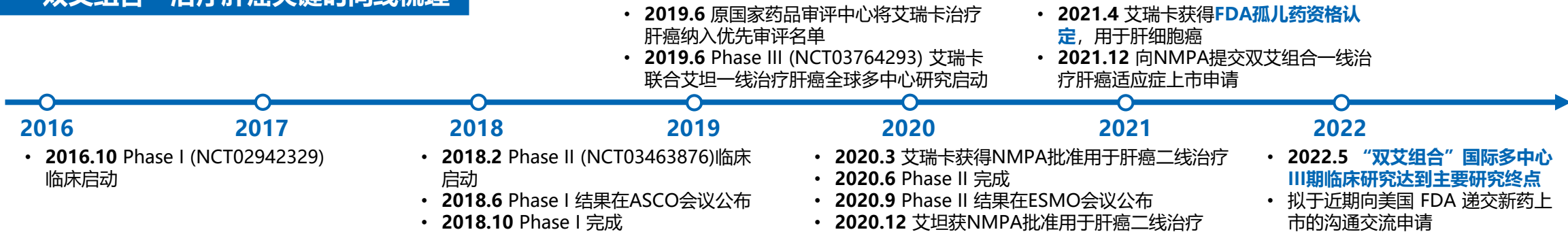
双艾组合一线和二线治疗组不良事件分析(部分)

	First-line cohort (N = 70)	Second-line cohort (N = 120)	Total (N = 190)
Any	69 (98.6)	120 (100.0)	189 (99.5)
Grade 3-5	55 (78.6)	92 (76.7)	147 (77.4)
Led to treatment interruption or dose modification	54 (77.1)	83 (69.2)	137 (72.1)
Camrelizumab interruption	39 (55.7)	57 (47.5)	96 (50.5)
Apatinib interruption/dose modification	58 (82.9)	90 (75.0)	148 (77.9)
Led to treatment discontinuation	12 (17.1)	11 (9.2)	23 (12.1)
Camrelizumab discontinuation	2 (2.9)	4 (3.3)	6 (3.2)
Apatinib discontinuation	11 (15.7)	10 (8.3)	21 (11.1)
Serious TRAEs	23 (32.9)	32 (26.7)	55 (28.9)
Led to death	1 (1.4)	1 (0.8)	2 (1.1)
TRAEs			
Any grade	Any grade	Any grade	Any grade
Hypertension ^a	51 (72.9)	87 (72.5)	138 (72.6)
Aspartate aminotransferase increased	48 (68.6)	72 (60.0)	120 (63.2)
Proteinuria ^a	45 (64.3)	5 (7.1)	50 (26.3)
Hyperbilirubinemia ^a	47 (67.1)	10 (8.3)	57 (30.0)
Thrombocytopenia ^a	45 (64.3)	7 (5.8)	52 (27.4)
Hand-foot syndrome	31 (44.3)	6 (5.0)	37 (19.5)

- 整体上，**99.5%**的患者接受卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗有**至少一个治疗相关AE反应**，治疗相关的**三级以上不良反应发生率为77.4%**，12.1%的患者因治疗相关AE退出临床，1.1%患者因治疗相关AE死亡。
- 分一线和二线治疗组来看，一线和二线治疗相关的任意AE发生率分别为98.6%和100%；治疗相关的三级以上不良反应发生率分别为78.6%和76.7%；两组导致暂停用药和死亡的不良事件发生率分别为17.1%，9.2%和1.4%，0.8%。
- 药物相关的常见不良反应包括：高血压(72.9%和72.5%)；AST升高(68.6%和60.0%)；蛋白尿(64.3%和60.0%)；高胆红素血症(67.1%和58.3%)等。

“双艾组合” 的出海机会几何？

“双艾组合” 治疗肝癌关键时间线梳理



SHR-1210-III-310临床设计

SHR-1210-III-310 (NCT03764293) 是一项随机、开放标签、国际多中心III期研究，探索相比索拉非尼，“双艾组合”卡瑞利珠单抗+阿帕替尼一线用于不可切或转移性肝癌的安全性和疗效

- **入组患者地区：**全球多中心，共13个国家和地区的121个中心，包括美国(8)，比利时(5)，中国(37)，德国(1)，中国香港(4)，意大利(8)，韩国(8)，波兰(8)，俄罗斯(13)，西班牙(7)，中国台湾(8)，土耳其(6)，乌克兰(8)
- **入组患者数：**实验组“双艾组合”和对照组索拉非尼组共543人
- **入组患者标准：**BCLC stage B或C；ECOG=0或1；Child-Pugh Class A；HBV+和HCV+
- **主要终点：**相比索拉非尼组的PFS和OS
- **次要终点：**相比索拉非尼组的TPP，ORR，DCR，DoR和安全性

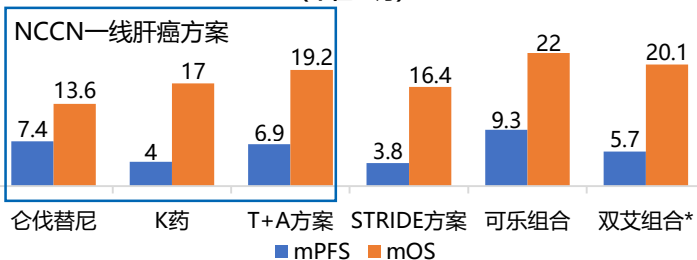
从临床实验设计来看潜在的挑战：

- 美国仅有8个中心，**美国和其他国家地区入组患者占比**可能会是被挑战的一个方面，因为入组患者人数可能还涉及到HCV+患者占比问题(美国，欧洲等国家HCV+是主要诱发因素)；
- “双艾组合”组的对照组选择的是索拉非尼，而具有相似机制的帕博利珠单抗联合仑伐替尼(可乐组合)的LEAP-002研究选择的是仑伐替尼。**双艾组合选择了相对较弱的对照组**(仑伐替尼在mOS上非劣于索拉非尼，其它方面表现优效)，理论上更易达到终点。但两个对照组药物均为NCCN指南一线推荐，因此结果还是值得期待。

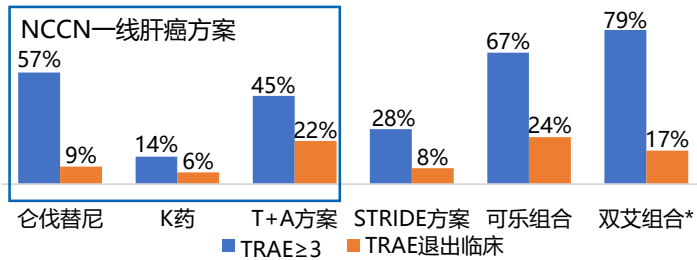
临床结果对比

“双艾组合” III期临床结果具体数据将于今年9月的ESMO会议上公布，目前释放消息称**“双艾组合” 相比索拉非尼显著延长晚期肝癌一线治疗的PFS和OS，达到双主要终点。**“可乐组合” III期数据尚未披露，临床计划完成时间在今年7月，结果也值得期待。

部分肝癌一线用药疗效对比
(单位：月)



部分肝癌一线用药安全性对比



- 从疗效上看，“双艾组合” 相比目前NCCN指南中首选方案“T+A” 方案mPFS和mOS疗效相近，但比次选方案在mOS上有明显的延长。在研组合中，“双艾组合” 在mOS和mPFS上略差于“可乐组合” 但优于STRIDE方案；
- 从安全性来看，“双艾组合” 在TRAE退出临床上表现优于“T+A” 方案和“可乐组合”，但是在TRAE三级以上的不良反应率上更高；
- 美国仍然面对比较高的肝癌负担，特别是肝癌的死亡负担(排死亡人数第6位)，**目前NCCN指南中肝癌的一线方案相对缺乏，对新的方案仍然有比较高的需求**，这是“双艾组合” 的机会点。“双艾组合” 在疗效上与“T+A” 方案和“可乐组合” 没有优势同时三级以上不良反应的发生率也相对更高，但在耐受性上表现相对更好，其完整的临床数据值得期待。

* “双艾组合” 临床数据基于中国临床数据结果，其它创新药临床数据来自全球多中心研究

4、中国肝癌创新药市场机会



未来市场格局面面观

- **肝癌围手术期治疗尚无公认的标准疗法，肝癌手术切除率偏低和术后极高的复发率是当前早期肝癌临床治疗中面对的重大难题，亟需有效的围手术期方案。值得期待的是系统治疗有望打破传统局部治疗的局限性，在肝癌围手术期治疗中发挥重要作用。**
 - ✓ 一项纳入27例不可切除肝癌患者，比较单独使用纳武利尤单抗和应用纳武利尤单抗联合伊匹木单抗新辅助治疗效果的随机开放II期临床研究结果显示，经O药和O+Y药治疗后，5例患者达到病理完全缓解(O药组2例，O+Y药组3例)，并且3例患者达到主要病理反应(50%-99%肿瘤坏死效应)，O药组mPFS达到9.4个月，O+Y药组达到19.5个月。此外，一项研究TACE联合索拉非尼用于围手术期治疗的TACTICS研究结果表明，TACE联合索拉非尼相比单用TACE可使mPFS显著延长(25.2个月 vs 13.5个月)，中位疾病进展时间也显著延长(26.7个月vs 16.4个月)，治疗效果可观。
 - ✓ 对于术后辅助治疗而言，一项比较索拉非尼对比安慰剂用于术后辅助治疗的STORM研究结果显示，索拉非尼相比安慰剂并没有延长中位无复发生存期(33.3个月 vs 33.7个月)。此外，有研究显示肝癌根治性切除后接受卡培他滨治疗的患者肿瘤复发风险降低，但并没有延长总生存期，并且由于化疗的毒性和临床实验疗效的不确定性，并不被支持用于肝癌的辅助治疗。
 - ✓ **由于肝癌围手术期治疗是一块洼地，目前多个PD-1单药或联合治疗方案以及TKI联合方案都已布局围手术期，并且有多个研究已经进入III期临床。**例如对于肝癌术后的辅助治疗有K药单药方案(PD-1, KEYNOTE-937)，O药单药方案(PD-1, CHECKMATE-9DX)，度伐利尤单抗联合贝伐珠单抗方案(PD-1+VEFG, EMERALD)，T+A方案(PD-1+VEFG, IMbrave050)，双艾方案(PD-1+TKI)等；针对肝癌新辅助治疗也有多个方案在研，包括替雷利珠单抗或联合仑伐替尼(PD-1或PD-1+TKI, TALENT)，O药+Y药方案(PD-A+CTLA-4)，特瑞普利单抗单药或联合仑伐替尼(PD-1或PD-1+TKI)，信迪利单抗联合TACE(PD-1+TACE)等。**随着实验结果的陆续公布，一些兼顾降低术后复发风险和转化为患者生存获益的方案，以及可延长患者生存期并可兼顾治疗毒副作用的方案将会重塑肝癌治疗格局。**
- **对于进展期/不可切除肝癌治疗，PD-(L)1单药和联合治疗策略逐步成为肝癌系统治疗的支柱，但是值得注意的是国内目前的治疗方案大多都是以PD-(L)1为基础与VEGF, CTLA-4, TKI, TACE进行联合治疗，并且大多数临床研究都集中在一线，对于进展至二线以及后线的探索相对缺乏，并且极其缺乏兜底疗法。**
 - ✓ **对于肝癌一线治疗**，奥沙利铂为主的系统治疗由于疗效有限，使用范围会被逐渐压缩。索拉非尼和仑伐替尼临床使用时间较长，循证医学证据充分，但因为安全性不高，未来可能会被安全性更高的TKI制剂升级。**由于“T+A”方案在总生存期，客观缓解率上的卓越表现，已被国内外权威指南一致推荐为使用的“金标准”，而度伐利尤单抗联合替西木单抗也凭借免疫药物独特的长尾效应在肝癌一线治疗中占据一席之地。**但是值得注意的是，PD-1+VEGF方案三级以上AE发生率在45%-60%，PD-1+CTLA-4三级以上不良反应发生率也在30%左右相比PD-1单药存在一定的耐受性问题。而PD-1+TKI的三级以上AE发生率在70%以上，可能更适合作为备选方案。国产的PD-1/CTLA-4双抗药物的ORR均突破40%，并且与仑伐替尼联用的三级不良反应率在30%以下，其后续临床结果值得期待。
 - ✓ **对于肝癌二线治疗**，雷莫芦单抗另辟蹊径，证明在经索拉非尼治疗进展且AFP>400ng/ml的人群中有效，相信不久的将来该适应症会在国内获批。PD-1单抗在二线治疗中三级以上不良反应率较低，但是中位总生存期在15个月，ORR仅在15%以内。**PD-1单抗联合TKI将中位总生存期延长突破20个月，同时ORR也超过20%，但是三级以上不良反应率较高，是可耐受人群的重要选择。**未来期待二线治疗有多种靶点，靶向药物联合策略供选择。
 - ✓ **目前可供选择的兜底疗法不多，GPC3-CAR-T末线治疗转移性肝癌的ORR达23%，mOS达到9.3个月，1年整体生存率达到42%，其结果有待后续临床进一步验证。**

➤ 创新药疗效不及预期风险

创新药研发II期到III期阶段因为疗效不及预期而失败的比例较高，III期由于受试者的数量增多，以及临床试验过程中的影响因素增多，可能导致临床数据不及II期而研发失败

➤ 研发速度不及预期风险

随着全球疫情的影响，以及在研创新药品种的增多，临床试验中患者的入组速度往往不受企业完全掌控的，数据读出的时间点以及报产的时间点可能低于预期

➤ 竞争格局恶化风险

我国创新药研发靶点扎堆现象严重，同质化竞争可能导致产品商业化价值的萎缩

➤ 医保谈判价格不及预期风险

进入医保的创新药品种增多加之近几年疫情的支出影响，医保基金的压力逐年增加，可能导致药物的谈判价格不及预期，降低市场价值

东吴证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。

本研究报告仅供东吴证券股份有限公司（以下简称“本公司”）的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议，本公司不对任何人因使用本报告中的内容所导致的损失负任何责任。在法律许可的情况下，东吴证券及其所属关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券并进行交易，还可能为这些公司提供投资银行服务或其他服务。

市场有风险，投资需谨慎。本报告是基于本公司分析师认为可靠且已公开的信息，本公司力求但不保证这些信息的准确性和完整性，也不保证文中观点或陈述不会发生任何变更，在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。

本报告的版权归本公司所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和发布。如引用、刊发、转载，需征得东吴证券研究所同意，并注明出处为东吴证券研究所，且不得对本报告进行有悖原意的引用、删节和修改。

东吴证券投资评级标准：

公司投资评级：

买入：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘在15%以上；

增持：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘介于5%与15%之间；

中性：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘介于-5%与5%之间；

减持：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘介于-15%与-5%之间；

卖出：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘在-15%以下。

行业投资评级：

增持：预期未来6个月内，行业指数相对强于大盘5%以上；

中性：预期未来6个月内，行业指数相对大盘-5%与5%；

减持：预期未来6个月内，行业指数相对弱于大盘5%以上。

东吴证券研究所
苏州工业园区星阳街5号

邮政编码：215021

传真：（0512）62938527

公司网址：<http://www.dwzq.com.cn>

东吴证券 财富家园